

ACTA RADIOLOGICA

EDITA PER SOCIETATES RADIOLOGICAS DANICÆ, FENNICÆ,
HELVETICÆ, HOLLANDICÆ, NORVEGICÆ ET SUECICÆ

VOL. XI FASC. 5

15 : XI 1930

N:o 63

SUR LES PRINCIPES RADIOPHYSIOLOGIQUES DE LA RADIOTHÉRAPIE DES CANCERS¹

par

Cl. Regaud

Professeur à l'Institut Pasteur, Directeur des départements radiophysiologique et
médical à l'Institut du Radium de l'Université de Paris.

Le progrès dans le traitement des cancers par les radiations résulte en premier lieu de l'accroissement de nos connaissances et du perfectionnement de notre instrumentation, dans l'ordre de la Physique radiologique. Créer des machines qui fournissent du courant électrique de tension plus élevée et plus uniforme; fabriquer des tubes plus robustes, capables de transformer un courant électrique plus puissant en rayons de Roentgen plus pénétrants et plus intenses; tendre à une distribution de plus en plus égale du rayonnement dans des territoires du corps humain de plus en plus étendus et profonds, grâce à l'augmentation du pouvoir pénétrant, de la filtration et de la distance focale, et au perfectionnement du feu croisé; mesurer les rayons avec une précision de plus en plus satisfaisante: voilà des buts importants pour la technologie des rayons X. De son côté, l'industrie des corps radioactifs met à notre disposition des quantités de radium de plus en plus grandes, grâce à quoi les foyers de rayonnement gamma, naguère trop faibles pour être placés autrement qu'au contact des tissus, peuvent maintenant être employés à distance du corps. Pourtant tout cela resterait sans importance décisive, si la Radiophysiologie ne nous faisait comprendre de mieux en mieux le comportement des cellules et des tissus, normaux et cancéreux, vis à vis des radiations. Cette science, en effet, est nécessaire pour féconder les progrès de la Physique et de la Technologie.

Dès le début du travail de l'Institut du Radium de Paris, en 1919, nous nous sommes spécialement attachés, mes collaborateurs et moi, à faire progresser la radiothérapie des tumeurs malignes, en poursuivant

¹ Développement d'une conférence faite devant la *Société suisse de radiologie*, à Zurich, le 15 juin 1930.

l'étude de la radiophysiologie des tissus normaux et des tissus néoplasiques. Ce faisant, nous suivions la voie dans laquelle j'avais cheminé de 1906 à 1913 avec mes collaborateurs de la Faculté de Médecine de Lyon: NOGIER, BLANC, CRÉMIEU, DUBREUIL et LACASSAGNE. Pendant ces vingt-cinq dernières années, — période malheureusement coupée par la catastrophe que la guerre fut pour la recherche scientifique —, je n'ai pas cessé de considérer la radiothérapie des tumeurs malignes du point de vue de l'Histologie et de la Physiologie. C'est pourquoi j'ai accueilli avec plaisir l'occasion que m'a offerte la *Société Suisse de Radiologie*, sur l'aimable proposition de son président, le Dr. GILBERT, de vous exposer la manière dont je conçois actuellement certains principes biologiques, qui me paraissent dominer les méthodes de traitement des cancers par les radiations. Parmi le vaste ensemble de questions évoquées par le titre de cette conférence, je serai obligé de me maintenir dans les idées générales. Des propositions, qui paraîtront nouvelles et peut-être hardies, voisineront avec des faits anciennement acquis et devenus classiques. Je serai obligé toutefois de rappeler ces faits pour que l'enchaînement logique des idées directrices ne risque pas d'être perdu du vue. Il me sera impossible, faute de temps, de citer l'abondante documentation que nous ont fournie de nombreux chercheurs. Je ne puis cependant pas ne pas rappeler, dans cette assemblée, que nos collègues de Zurich, les Professeurs H. SCHINZ et G. MIESCHER sont précisément parmi les auteurs aux travaux radiophysiologiques desquels on a plaisir à se référer en raison de leur valeur. Après que le foisonnement actuel des idées et des faits contradictoires aura été calmé, l'heure viendra où il faudra établir le bilan des vérités et des erreurs en rendant justice à chacun. Je m'excuse de laisser à plus tard cette tâche. N'est-ce point, d'ailleurs un exposé susceptible d'avoir une utilité pratique, qui m'a été demandé?

1. Communauté de propriétés radiophysiologiques entre les tissus normaux et les tissus néoplasiques de l'homme.

Ce sont les propriétés radiophysiologiques des tissus cancéreux qu'il nous importe le plus de bien connaître. Or, ces tissus sont proches parents des tissus normaux, dont ils dérivent et parmi lesquels ils se développent. Les uns et les autres sont irrigués par le même système vasculaire et vivent dans le même milieu intérieur. La propriété caractéristique des tissus cancéreux, c'est le pouvoir de multiplication illimité de leurs cellules-souches. Mais il existe des tissus normaux que leur renouvellement cellulaire rend comparables aux tissus cancéreux: tels sont les épidermes, les tissus hémopoïétiques, l'épithélium séminal du testicule. Ces derniers tissus et les tissus cancéreux ont, entre autres propriétés communes, non seulement la reproduction continue de leurs cellules-souches, mais aussi

une grande radiosensibilité: on sait depuis le début de la Radiophysiologie que la première de ces deux propriétés a pour corollaire la seconde. Rien ne permet de supposer qu'il existe des lois radiophysiologiques pour les tissus normaux, et d'autres lois pour la mutation néoplasique de ces tissus chez les animaux supérieurs. Dans l'un et l'autre de ces deux groupes de tissus, on rencontre certaines différences de comportement vis à vis des radiations, mais ces différences ne caractérisent ni les tissus normaux, ni les tissus néoplasiques: elles dépendent surtout des propriétés particulières des espèces cellulaires.

Au contraire, il est *a priori* très probable que, du point de vue radiophysiologique, il n'y a de commun entre les cellules des végétaux, des microbes, des protozoaires, des œufs des animaux inférieurs et des tissus complexes des mammifères, que des propriétés très générales, celles qui sont communes à toute matière vivante; tandis qu'on doit s'attendre à trouver de grandes différences de comportement entre (d'une part) les cellules des protozoaires et les œufs des animaux inférieurs, éléments qui vivent chacun pour soi dans le milieu extérieur, et (d'autre part) les cellules des tissus humains normaux et néoplasiques, qui sont engagés dans des liens et des inter-actions histo-physiologiques que les premières ne connaissent pas.

Ces considérations doivent nous rendre très circonspects lorsque, d'expériences assurément importantes du point de vue de la radiophysiologie générale, mais intéressant des objets vivants extrêmement différents des tissus de l'homme, nous nous efforçons de tirer des enseignements applicables à la radiophysiologie des tissus des mammifères et à la radiothérapie des cancers.

2. Effets directs et effets indirects des rayons. L'action directe des rayons sur les éléments anatomiques de nos tissus, normaux et néoplasiques, est tout à fait prépondérante¹.

Les tissus normaux de l'homme sont intriqués les uns avec les autres; les tissus cancéreux sont intriqués avec les tissus normaux. Le tissu caractéristique d'un cancer épithélial, tout comme un épithélium séminal (par exemple), a des relations nécessaires avec les vaisseaux sanguins et le tissu conjonctif lâche; et par l'intermédiaire du sang et de la lymphe, qui forment le milieu intérieur, il est en partie solidaire de tous les autres tissus de l'organisme. Cette solidarité tissulaire locale et générale fournit un

¹ On trouvera des développements et des indications bibliographiques sur les matières de ce chapitre dans les articles suivants: LACASSAGNE (A.) Action directe et action indirecte des radiations sur les tissus cancéreux, *Radiophysiologie et Radiothérapie*. Vol. I fasc. 3, 1929, p. 401—416; — Résultats de la radiothérapie des processus infectieux expérimentaux; état actuel du problème, *ibidem*, p. 461—475.

argument séduisant à l'hypothèse, d'après laquelle les modifications causées par les rayons dans un tissu dit radiosensible, tel qu'un tissu de cancer, seraient dues non seulement à l'effet direct exercé sur les cellules de ce tissu, mais encore aux répercussions des effets exercés sur des tissus normaux, proches ou lointains (effet indirect).

Les premiers observateurs avaient pourtant conclu unanimement en faveur de l'action directe, et même exclusivement directe des rayons. Mais depuis une dizaine d'années, on a imaginé toutes sortes d'expériences tendant à démontrer que les rayons agissent sur les tumeurs surtout indirectement: par le tissu conjonctif contigu aux cellules tumorales, par les leucocytes, par les vaisseaux sanguins, même par le plasma du sang véhiculant les produits de sécrétion d'organes éloignés, modifiés par l'irradiation.

Toutefois, les faits expérimentaux les plus faciles à vérifier rendant une telle conclusion tout à fait insoutenable, si on l'applique à la radiophysiologie des tissus normaux, les défenseurs des mécanismes radiophysiologiques indirects ont limité — imprudemment, je l'ai indiqué déjà — la portée de leur théorie aux seuls tissus cancéreux, imaginant ainsi deux radiophysiologies différentes pour deux catégories de tissus très voisines l'une de l'autre.

Il y a des idées justes à l'origine des expériences auxquelles je fais allusion et beaucoup de ces expériences semblent exactes. Mais dans les nombreux essais d'irradiation faits sur des tumeurs propagées par greffe chez les petits animaux, on a souvent donné à des faits exacts des interprétations illégitimes. En voici des exemples:

En agissant par les rayons sur la partie de l'animal où l'on vient d'implanter, ou bien où l'on plantera ensuite un fragment de cancer, en agissant même sur la totalité du corps, on influence les processus de la «prise» et de la nutrition du greffon (quelle que soit la nature de celui-ci): on expérimente sur la greffe non sur le cancer. Si la greffe est positive, la cancérisation de l'animal résulte secondairement de ceci, que d'abord le processus de la greffe n'a pas été entravé ou a été favorisé. Si la greffe est négative, on ne devrait pas conclure que l'animal a été rendu réfractaire au cancer, mais qu'il a été d'abord rendu réfractaire à la greffe. Si au lieu d'être un fragment de tumeur maligne, le greffon était un fragment de glande thyroïde, commettrait-on cette interprétation abusive de dire que l'action des rayons a empêché ou favorisé d'abord la fonction thyroïdienne?

Chez de petits animaux, comme la souris, la proportion des volumes de l'organisme et de la région traitée par les rayons est extrêmement différente de ce qu'elle est chez l'homme. Le territoire, dans lequel on traite une tumeur par les rayons, est énorme, relativement au reste du corps chez la souris. Les deux parties de l'organisme, celle qui reçoit et celle

qui ne reçoit pas directement les rayons, n'ont pas chez un tel animal le même degré d'indépendance que chez l'homme, ni du point de vue du rôle du rayonnement diffusé, ni du point de vue de l'intensité des interactions tissulaires ainsi provoquées.

Quand on irradie un fragment de tissu cancéreux détaché de ses connexions, et destiné à être ensuite réimplanté, les conditions anormales dans lesquelles on l'irradie diminuent considérablement sa radiosensibilité; on le sait très bien maintenant depuis les expériences de JOLLY.

La plus grande circonspection s'impose donc dans les conclusions qu'on est tenté de tirer des expériences sur les cancers greffés des animaux, et dans le transfert de leurs résultats à la radiophysiologie des cancers humains. D'ailleurs l'observation de l'évolution des cancers humains irradiés ne concorde absolument pas avec les conclusions suggérées par les expériences d'immunisation et de prédisposition au développement du cancer greffé, faites chez les rats et les souris.

Toutefois, ni la radiothérapie des cancers humains, ni l'expérimentation radiophysiologique sur les tissus normaux des mammifères, ne conduisent à la négation absolue de tout effet indirect des rayons; elles obligent seulement à considérer comme prépondérante en importance, et par conséquent comme décisive, l'action directe des rayons sur les cellules sensibles, caractéristiques du cancer ou du tissu normal considéré. L'effet des rayons sur les plasmas du sang et de la lymphe interstitielle est prouvé par l'intoxication générale observée en radiothérapie humaine. Les changements de propriétés que les rayons déterminent dans les substances collagènes, amorphes et figurées, sont démontrés par toutes les particularités des radiolésions précoces et tardives du derme, des cartilages et des os. L'effet des rayons sur les capillaires sanguins a pour conséquence la production de l'érythème. Leur action sur les artères et les veines, quand elle est poussée assez loin, aboutit à la sclérose, puis à la sténose de ces vaisseaux et à divers effets tardifs déterminés par l'ischémie, etc. Quant aux cellules mobiles du tissu conjonctif lâche, elles participent certainement à la liquidation du corps des cellules cancéreuses, après que celles-ci ont été tuées par l'irradiation. Que les cellules cancéreuses blessées, mais non mortellement, soient dans certains cas «achevées» par ces mêmes cellules mobiles, et que cela doive contribuer (concurrentement avec d'autres motifs) à nous faire ménager le tissu conjonctif, et à donner à notre radiothérapie un caractère d'électivité, cela est une idée directrice très légitime.

Mais toutes ces actions, qui n'intéressent les cellules cancéreuses que d'une manière indirecte ou tardive, n'ont qu'une importance secondaire. La radiophysiologie — et plus précisément l'étude histologique des organes et des tumeurs irradiés — a démontré amplement que la stérilisation des processus de reproduction cellulaire, dans les tissus normaux

et les tissus cancéreux, résulte essentiellement du jeu des radiosensibilités directes.

On peut donc, en définitive, agir de deux manières, par les rayons X ou les rayons du radium, sur les «complexes de tissus» qui constituent les organes plus ou moins radiosensibles, y compris les tumeurs malignes, des animaux supérieurs et de l'homme.

a) *Par effet direct sur la plus sensible des espèces cellulaires du «complexe».* On se propose alors la destruction de cette espèce, et on s'efforce d'altérer le moins possible le milieu (tissu conjonctif, vaisseaux) dans lequel elle vit. Cette thérapeutique repose sur les conceptions de l'électivité d'action des rayonnements et des doses cellulicides. Elle doit s'accomplir en un temps relativement court, en quelques jours ou en peu de semaines. En principe, elle ne doit pas être renouvelée. Elle met en jeu une dose de rayons élevée. On réalise ainsi une agression directe et violente contre un tissu. Une telle méthode biologique convient à la guérison des tumeurs malignes. Je reviendrai sur certains détails de son exécution, dans la suite de cet exposé.

b) *Par effet sur le milieu vasculo-conjonctif.* On se propose, par cette seconde modalité, de modifier lentement et progressivement le tissu conjonctif et les vaisseaux, de manière à aboutir à leur sclérose plus ou moins marquée. On parvient à ce résultat par des irradiations à petites doses, répétées pendant longtemps. L'emploi de rayons médiocrement pénétrants (donc médiocrement électifs) favorise le processus en question. Les tissus épithéliaux, normaux, malades ou néoplasiques, qui vivent dans le milieu que l'on modifie ainsi, éprouvent des effets directs de l'irradiation, plus ou moins marqués selon leur degré de radiosensibilité; mais ils éprouvent aussi des effets indirects, utiles ou non. Cette méthode convient spécialement à la guérison des processus inflammatoires chroniques, qui ont leur substratum dans le milieu vasculo-conjonctif. Elle peut être aussi une ressource utile dans le traitement — mais dans le traitement palliatif — de certaines tumeurs malignes.

3. La radiosensibilité est liée à la multiplication des cellules-souches, dans les tissus cancéreux comme dans les tissus normaux. La fonction sécrétoire est au contraire antagoniste de la radiosensibilité.

Les premiers observateurs et tous ceux qui leur ont succédé ont constaté que les tissus normaux et les tissus des tumeurs malignes des mammifères se comportent de manières fort diverses vis à vis des rayonnements pénétrants, et on a conclu de cela à des différences, à des particularités de radiosensibilité, inhérentes à chaque tissu considéré.

Cette donnée ancienne et fondamentale demeure absolument exacte.

L'inégalité souvent très marquée des radiosensibilités, entre tissus normaux ou néoplasiques dans lesquels la disposition du tissu conjonctif et l'irrigation sanguine sont pourtant à peu près semblables, s'explique d'ailleurs, comme je l'ai rappelé plus haut, par l'existence de propriétés appartenant aux cellules caractéristiques des tissus, et par conséquent par l'effet direct des rayons sur ces cellules: cette conclusion, l'histologie expérimentale n'a pas cessé de la corroborer absolument.

A. Dès le début, les expérimentateurs ont établi une relation entre la radiosensibilité et l'activité reproductrice des espèces cellulaires. On se rappelle que BERGONIE et TRIBONDEAU (1907), généralisant à l'excès des conclusions établies par d'autres chercheurs, ont cru pouvoir exprimer la relation en question par une formule, que son allure même de «loi» n'a pas permis de conserver. Cette relation, toutefois, reste exacte, à la condition qu'on ne prétende pas mesurer par le nombre des divisions cellulaires, les radiosensibilités de tissus différents, ni la radiosensibilité d'un même tissu dans des espèces animales différentes, ni même la radiosensibilité de cellules descendant les unes des autres, dans des lignées cellulaires constituant un seul tissu.

Dans un tissu capable de renouvellement continu, — tels sont l'épiderme, l'épithélium séminal, les tissus hémopoïétiques —, ou dans un tissu capable d'accroissement illimité — tel est un tissu de cancer —, la reproduction cellulaire et la grande radiosensibilité sont confinées dans les cellules-souches. Souvent les cellules-souches occupent une région distincte, la couche génératrice: il en est ainsi dans l'épiderme, l'épithélium séminal, certains cancers épidermoïdes, etc. Mais dans d'autres cas, les cellules-souches sont mélangées à leurs cellules-filles, petites-filles, etc: il en est ainsi dans les tissus hémopoïétiques et dans beaucoup de tissus cancéreux: elles sont alors difficiles à distinguer. Quoiqu'il en soit, l'évidence des faits oblige à admettre qu'il existe, dans tout tissu normal ou néoplasique fertile, deux sortes de divisions, à l'origine des lignées cellulaires: celles qui perpétuent les cellules-souches, et celles (origine des lignées latérales) qui aboutissent à des cellules différenciées et stériles; les premières sont seules pourvues de la double propriété de multiplication indéfinie et de grande radiosensibilité. Lorsque, par un traitement convenable au moyen d'un rayonnement X ou gamma électif, on a détruit toutes les cellules-souches, le tissu normal et pathologique est stérilisé et sa disparition suivra plus ou moins rapidement.

Pour détruire un tel tissu, il n'est donc pas nécessaire que toutes les cellules qui le constituent soient sensibles aux rayons et tuées par eux. On stérilise un testicule par la mort des spermatogonies seules (REGAUD et BLANC, 1906). On guérit un cancer épidermoïde par la mort des cellules génératrices de ce cancer, seules. Ces cellules, dont la mort suffit pour entraîner la disparition ultérieure du tissu peuvent pourtant ne former

qu'une petite partie (épiderme, épithélioma épidermoïde) voire même une partie infime (épithélium séminal) du tissu. De fait, les spermatozoïdes, les cellules à tonofibrilles d'un épiderme ou d'un cancer épidermoïde ne pourraient être tués par les rayons qu'à des doses très supérieures aux doses thérapeutiques.

B. Dans les tissus cancéreux, il n'y a pas à considérer que la propriété de reproduction illimitée des cellules, conditionnant la radiosensibilité. Dans beaucoup de ces tissus, les cellules sont capables de développer la propriété de sécrétion. Par exemple, dans les épithéliomas des muqueuses gastrique et intestinale, il est de règle (non pas absolue, mais très fréquente) que des cellules néoplasiques évoluent en cellules mucipares.

On sait que dans les tissus normaux, le développement de la fonction sécrétoire va généralement de pair avec la cessation de l'activité reproductrice (PRENANT) et la diminution de la radiosensibilité: C'est pour cette raison, sans doute, que les glandes, si leur tissu ne comporte à l'état normal aucun renouvellement cellulaire, sont presque toujours radorésistantes.

Il en est de même dans les tissus néoplasiques. Non seulement les cellules à différenciation sécrétoire que l'on rencontre dans les tumeurs sont résistantes aux radiations, mais encore il semble que la souche de leurs tissus soit trop peu radiosensible pour être stérilisée par des doses de rayonnement électif d'ordre thérapeutique. Telle est la manière de se comporter des adéno-carcinomes typiques du gros intestin. Les seuls cancers épithéliaux du tube gastro-intestinal, qui soient très sensibles aux radiations, sont des néoplasmes à structure dite «embryonnaire», d'où les cellules mucipares sont absentes, ou bien constituent manifestement le terme stérile et nettement séparé de lignées cellulaires. J'ai (1928) formulé l'hypothèse que, dans les adéno-carcinomes, la propriété d'être réfractaire à la radio-stérilisation est conditionnée par l'alternance des fonctions de multiplication et de sécrétion parmi les cellules-souches.

4. Radiothérapie élective. Intervalle des radiosensibilités utilisable en thérapeutique. Radiothérapie diffusément caustique.

L'utilisation d'inégalités favorables, dans la radiosensibilité des tissus normaux et des tissus néoplasiques, est un des fondements les plus anciens et les plus essentiels de la radiothérapie des cancers. Cette méthode, en effet, se donne pour but de détruire les cellules cancéreuses-souches dans toute l'étendue d'un territoire infesté de cancer tout en ménageant assez les tissus normaux pour que l'irradiation n'y détermine aucune lésion grave, précoce ou tardive. Une telle radiothérapie a été appelée élective ou sélective: cela signifie que les choses se passent *comme si* les rayons

faisaient un choix entre les cellules, atteignant mortellement certaines d'entre elles, laissant indemnes les autres. Les médicaments, les poisons d'origine chimique ou biologique fournissent de nombreux exemples d'une «électivité» analogue. En réalité, ni les poisons, ni les rayons ne font un choix: ils mettent seulement en jeu la sensibilité spécifique des cellules.

La radiothérapie parfaite d'un cancer n'exige pas le respect de tous les tissus normaux uniformément, et serait d'ailleurs incompatible avec le maintien de certains d'entre eux.

Il y a, en effet, des organes et des tissus normaux qu'il est permis de faire disparaître définitivement pour pouvoir guérir un cancer, parce que leur perte est sans grand inconvénient en comparaison de la gravité du cancer: tels sont les cheveux et les poils, les lignées spermatiques de l'épithélium séminal, les follicules ovariens, lorsque une région pileuse, les testicules ou un ovaire sont dans le champ d'irradiation du néoplasme.

Il est d'autres tissus, dont la destruction temporaire, dans un champ d'irradiation limité, est tolérable parce que leur restauration est complète et rapide: il en est ainsi de l'épiderme de la peau et de certaines muqueuses, ainsi que des tissus servant au renouvellement des globules rouges et blancs du sang (moelle rouge des os, ganglions, etc.). Par exemple, la radiothérapie peut avoir pour conséquence inévitable la destruction de l'épiderme cutané dans une certaine étendue; cela n'a généralement aucune importance, parce que l'épiderme, même si les cellules de la couche génératrice ont toutes été détruites, se répare à partir du bord de l'ulcération, et à partir des follicules pilo-sébacés. Quand le champ où l'épiderme a été détruit n'est pas tellement étendu que la cicatrisation soit impossible, et lorsque la cicatrisation est terminée, il ne reste pas de trace de l'action des rayons, si la qualité du rayonnement et la dose ont été telles que la lésion épidermique a été pure, sans participation du derme.

Il y a, au contraire, des tissus épithéliaux normaux dont la radio-lésion est redoutable: il en est ainsi des épithéliums de la surface et des glandes, dans les muqueuses gastrique et intestinale.¹ Les radiations peuvent y déterminer des pertes de substance (points d'entrée d'infections et amorce de perforations) et des «atrophies» irréparables. Ces dangers gênent considérablement la radiothérapie des néoplasmes abdominaux.

Quand on parle, sans autre spécification, de l'«écart thérapeutique des radiosensibilités», on a généralement en vue l'intervalle compris entre la dose qui détermine la stérilisation du cancer et la dose qui détermine la lésion grave des tissus conjonctifs et vasculaires. Un excès de dose dans ces tissus généraux, donné par des rayons insuffisamment électifs, détermine la sclérose des tuniques artérielles, la dilatation téléangiectasique

¹ La radiosensibilité de certaines cellules des glandes gastriques et intestinales est en relation avec ce fait, que ces mêmes cellules servent de souche pour le remplacement des cellules différenciées de l'épithélium de surface.

des veinules, des modifications irréversibles des substances collagènes; et ces lésions ont souvent pour conséquence la radionécrose massive, précoce ou tardive de la région irradiée.

La radiothérapie élective des cancers travaille donc dans les intervalles complexes, qui séparent des seuils différents de radiosensibilité — ou (plus exactement) des radiosensibilités-limites. Le seuil du tissu néoplasique doit toujours être notablement dépassé partout, sous peine de laisser des germes de récurrence; le seuil de certains tissus normaux spéciaux peut être, ou ne doit pas être dépassé, selon l'importance ou la nécessité de ménager ces tissus: la dose, au delà de laquelle les tissus nourriciers généraux sont mis «en puissance de radionécrose», ne doit pas être atteinte.

Il est évident que, toutes autres conditions restant égales, «l'intervalle thérapeutique» des radiosensibilités est d'autant plus grand que la tumeur qu'il s'agit de traiter est plus radiosensible. Les lympho-sarcomes, très radiosensibles, procurent à la radiothérapie des succès locaux faciles (on peut presque dire: quelle que soit leur localisation). Dans les épithéliomas épidermoïdes (spino-cellulaires) la radiosensibilité est, en général, de l'ordre de grandeur de celle de l'épiderme d'où provient la tumeur; l'intervalle des radiosensibilités entre leur tissu et les tissus généraux est faible, mais suffisant pour permettre la guérison, si le siège et l'étendue du néoplasme permettent une irradiation sensiblement homogène; toutefois on est obligé de sacrifier temporairement l'épiderme.

La nature des tissus voisins et leur radiorésistance ont, en outre, une part très considérable dans la facilité et l'innocuité du traitement. Les cancers pavimenteux du col de l'utérus, du pharynx, de l'oesophage, ont à peu près la même radiosensibilité intrinsèque. Mais l'utérus et le vagin sont des organes passifs, formés de tissus robustes, dont les radiolésions sont sans conséquences graves et passent ordinairement inaperçues; on peut leur administrer sans danger de fortes doses de rayonnement électif; certaines techniques leur infligent même de fortes doses de rayonnement diffusément caustique sans qu'il en résulte des accidents graves. Le pharynx et l'oesophage sont des organes actifs, formés au contraire de tissus fragiles, dont les radiolésions sont douloureuses et graves. On ferait certainement aux patients des lésions mortelles, si on leur administrait dans le pharynx ou l'oesophage, par curiethérapie interne, et dans les mêmes conditions physiques et géométriques utilisées pour le vagin et l'utérus, des doses de rayons gamma que ces derniers organes supportent. Dans ces exemples, le seuil de radiosensibilité intrinsèque des néoplasmes ne varie guère; mais l'intervalle des radiosensibilités s'agrandit ou se rétrécit d'après la radiorésistance et même la simple tolérance des tissus voisins.

Dans beaucoup de cancers épithéliaux et dans certains sarcomes, la radiosensibilité du tissu néoplasique est trop faible et ne permet pas un

intervalle thérapeutique utilisable pour la guérison. On doit alors renoncer (en l'état actuel de nos connaissances) aux procédés de la radiothérapie élective. Mais on ne reste pas toujours désarmé; il existe d'autres procédés qui n'utilisent pas l'effet électif; ils appartiennent à la radiothérapie diffusément caustique: tels sont la roentgenthérapie sans filtre, la curiethérapie par tubes de radon nus ou faiblement filtrés (seeds), même (à la condition de donner une forte dose) la radiumpuncture au moyen d'aiguilles de platine. Lorsqu'on est en présence de cancers radio-résistants, mais petits et bien limités, dans des localisations favorables, ces procédés peuvent donner des résultats curatifs.

5. Différences de radiosensibilité dans les tissus néoplasiques. Alternances de radiosensibilité et de radorésistance.

A. Nous n'avons jusqu'à présent que des moyens bien insuffisants pour mesurer en grandeur absolue les radiosensibilités des tissus, en comparant les effets biologiques avec les doses absorbées. Mais il est de connaissance ancienne et tout à fait certaine que les radiosensibilités sont fort différentes, non seulement parmi les tissus normaux, mais aussi parmi les tissus néoplasiques. Parmi ces derniers, des différences se manifestent même si l'on compare des espèces et des variétés histo-pathologiques d'une même classe de néoplasmes. Un schéma, naguère en faveur surtout en Allemagne, posait, comme des données simples, un degré de radiosensibilité pour les carcinomes en général, et un autre degré pour les sarcomes en général; et l'on disait que ces degrés correspondaient à des doses curatives de rayons X. Il y a, en effet, des doses cancéricides inégales. Mais l'échelle de leurs grandeurs, dans les carcinomes et dans les sarcomes, est vaste et riche en degrés: parce qu'il existe dans ces deux groupes de tumeurs de grandes différences de radiosensibilité. Les cancers pavimenteux du col de l'utérus, les adéno-carcinomes du corps de l'utérus, les adéno-carcinomes du rectum, les carcinomes de la prostate ont une situation à peu près semblable dans le bassin. La balistique des rayons de Roentgen se trouve donc devant le même problème, à propos de ces diverses localisations de «carcinome». Pourtant les résultats sont très dissemblables. A l'Institut du Radium de Paris, nous obtenons par la roentgenthérapie élective des résultats très satisfaisants dans les cancers pavimenteux du col utérin, des résultats médiocres dans les carcinomes prostatiques, des résultats encore plus médiocres dans les adéno-carcinomes typiques du rectum ou de l'utérus (variétés «embryonnaires» ou «indifférenciées» exceptées). Nous sommes bien obligés de rapporter ces différences aux propriétés radiophysiques particulières des tissus néoplasiques.

Parmi les cancers pavimenteux eux-mêmes, il y a des inégalités de radiosensibilité (REGAUD, 1928). Je crois, pour ma part, avoir observé que la radiosensibilité est plus grande dans les variétés où la reproduction du tissu est cantonnée dans une couche génératrice indifférenciée, située à la périphérie des cordons ou des lobules épithéliomateux, nettement distincte des couches sus-jacentes de cellules épineuses et de cellules en cours de kératinisation; que la radiosensibilité est moins grande dans les variétés où les divisions cellulaires s'effectuent parmi les cellules épineuses, celles-ci s'étendant alors jusqu'à la périphérie des cordons ou des lobules; qu'elle est encore moindre dans les épithéliomas manifestant des différenciations glandulaires (dans le sens sudoripare ou dans le sens sébacé).

Parmi les cancers de la mamelle, il y a, je pense, des différences encore plus prononcées; et il en est de même probablement dans les cancers de toutes les origines et de tous les types.

B. Le renouvellement cellulaire, et par conséquent la radiosensibilité d'un même tissu normal ou d'un même tissu cancéreux ne sont pas uniformes, ni dans tous les points de leur étendue, ni pendant tout le cours de leur existence. Dans tous les tissus, l'activité des fonctions alterne d'un point à un autre. Ce phénomène est bien connu des histologistes, par exemple dans l'épithélium séminal et dans les tissus hémopoïétiques. L'inspection d'une coupe suffisamment étendue d'un épithélioma épidermoïde montre que des zones distinctes d'accroissement, de transformation cornée, de sénescence coexistent. De telles alternances et leur exagération anormale jouent certainement un rôle important en radiothérapie. Elles rendent compte des variations de radiosensibilité, que G. SCHWARTZ (1914) attribua justement à des changements dans le métabolisme (Aufbau- und Stoffwechsel). La connaissance de leur déterminisme et de leurs anomalies, auxquels des causes locales (infection) et des causes générales ne semblent pas étrangères, aboutira sans doute à nous faire connaître avec précision les raisons de certaines irrégularités, que nous ne savons pas prévoir, ni expliquer, dans les résultats du traitement des cancers.

La radiophysiologie des organismes unicellulaires (microbes, protozoaires, œufs) a décelé l'existence de différences de radiosensibilité individuelles, dont la cause est inconnue. Il est très probable que des variations de ce genre existent aussi parmi les cellules, en apparence identiques, d'un tissu radiosensible, normal ou cancéreux, de l'homme. Quand on envisage la radiosensibilité d'une espèce cellulaire, on doit considérer sa valeur moyenne, ou mieux (pratiquement) sa valeur la plus faible. Cela conduit à majorer notablement la dose qui suffirait à détruire les individus cellulaires les plus sensibles.

C. Il serait très important de savoir élargir l'intervalle thérapeutique des radiosensibilités, et depuis longtemps cette idée occupe les chercheurs. Théoriquement, la solution de ce problème peut être cherchée dans l'accroissement de la radiorésistance des tissus généraux, dans l'accroissement de la sensibilité des tissus néoplasiques, enfin dans la transformation des rayonnements dans l'intimité des tissus et même des cellules.

L'observation ancienne des effets protecteurs de la compression et du refroidissement de la peau faite par G. SCHWARTZ (1909), puis les expériences de J. JOLLY (1924) et de ses continuateurs à l'Institut du Radium de Paris, sur l'accroissement de radiorésistance résultant de la ligature temporaire des vaisseaux de l'organe qu'on irradie, démontrent que l'on peut diminuer la radiosensibilité. Inversement le chauffage des tissus, est un moyen d'augmenter la radiosensibilité. L'introduction de particules de métaux lourds autour des cellules, et mieux encore dans le protoplasma, est un moyen de produire des transformations de rayonnements susceptibles de rendre ceux-ci plus efficaces. Mais comment, dans ces effets, dissocier les tissus généraux des tissus néoplasiques, et empêcher l'action uniforme du procédé de radio-désensibilisation ou de radio-sensibilisation sur tous les éléments cellulaires de la région traitée? Je n'insiste pas sur ces problèmes, dont la solution réserve à la radiothérapie un accroissement très important d'efficacité, mais est du domaine de l'avenir.

Toutefois la découverte des effets de l'allongement du temps de traitement sur le comportement des complexes tissulaires des animaux supérieurs et de l'homme vis à vis des rayons, a mis entre nos mains un moyen tout à fait remarquable de modifier par artifice l'intervalle des radiosensibilités.

6.° Le facteur temps.

Les idées et les faits que je viens de rappeler occupaient les chercheurs dès les premières années de la roentgenthérapie et de la curiethérapie; au contraire, l'étude du comportement des cellules et des tissus, vis à vis des modalités chronologiques de l'administration des rayonnements est relativement récente. Cette dernière question comprend deux points particulièrement importants pour la thérapeutique des cancers: a) l'effet radio-immunisant (sur les cellules cancéreuses) des irradiations répétées à de longs intervalles, — b) l'accroissement de «l'intervalle thérapeutique des radiosensibilités» par l'étalement modéré du temps d'irradiation.

Dans les deux cas, les tissus ont un comportement différent de celui qu'ils manifestent lorsqu'on leur administre une dose unique et massive de rayonnement. Par comparaison avec l'action des médicaments et des produits biologiques, on peut avec H. SCHINZ et B. SLOPOLSKY (1926) parler d'allergie, d'hypoergie et d'hyperergie dans les réactions des cellules

à l'encontre des rayons; mais cette comparaison ne nous éclaire pas sur le mécanisme de ces phénomènes.

A. Diminution de l'intervalle thérapeutique des radiosensibilités, par l'auto-immunisation des tissus cancéreux contre les rayons, et par la radiosensibilisation des tissus généraux, dans les traitements fractionnés et étalés sur un temps très long.

C'est DELBET (1914) qui observa le premier ce phénomène, dans des cas de cancers du col de l'utérus traités par le radium: des traitements répétés s'étaient montrés de moins en moins efficaces; cette inefficacité paraissait témoigner, dit-il, d'une «radio-vaccination» des cellules contre les rayons. La même année et indépendamment de l'auteur précédent, REGAUD et NOGIER décrivirent le même fait, qu'ils avaient observé avec précision au cours de la roentgenthérapie (par doses espacées) d'un myxo-sarcome; des examens microscopiques successifs de la tumeur leur prouvèrent que la diminution, puis l'abolition complète de sa radiosensibilité ne s'accompagnent pas d'un changement de sa structure. Plus tard, mes collaborateurs et moi, nous montrâmes que ce comportement est commun à toutes les sortes de cancers, notamment aux épithéliomas de la peau, et que la radio-immunisation des tissus néoplasiques est régulièrement accompagnée par l'accroissement de la susceptibilité des tissus généraux à la radionécrose. Radio-immunisation des tissus cancéreux et radio-sensibilisation des tissus généraux sont des phénomènes liés l'un à l'autre, et constants. Ils aboutissent en définitive au rétrécissement puis à la disparition, enfin à l'inversion de l'écart thérapeutique des radiosensibilités.

On ne sait rien de certain sur le mécanisme de ces phénomènes. L'expérimentation sur des tissus normaux au moyen d'irradiations répétées n'a jusqu'à présent montré avec évidence que la radiosensibilisation des tissus généraux, avec son aboutissant, la radionécrose. La difficulté qu'éprouve la radiophysiologie des tissus normaux à reproduire un fait démontré d'une manière éclatante par l'observation des tissus cancéreux s'explique sans doute par la particularité caractéristique de ces derniers: la multiplication illimitée des cellules-souches. Lorsqu'on traite un testicule de mammifère en activité spermatogénique par des doses assez petites et assez espacées de rayons X, on détruit les unes après les autres les lignées spermatiques, sans qu'aucune soit jamais régénérée; on stérilise une étendue de plus en plus grande de l'épithélium séminal; mais une spermatogonie-souche tuée n'est en aucun cas remplacée par la multiplication d'une spermatogonie-souche voisine, qui aurait été épargnée. Des expériences que je viens de faire avec R. FERROUX (1930) démontrent de nouveau ce fait important, avec certitude. La seule «régénération» qui se produise est un repeuplement partiel, connu depuis longtemps, qui

restaure la série des générations cellulaires dans les lignées subsistantes, dont la multiplication des spermatogonies-souches avaient été temporairement inhibée. Au contraire, dans les cancers, une seule cellule-souche épargnée par les rayons devient le point de départ d'une multiplication illimitée d'autres cellules-souches, par quoi se rétablit de proche en proche la tumeur irradiée, dans sa grandeur initiale et ensuite au delà. Pourquoi ces cellules cancéreuses «neuves», c'est à dire qui n'ont pas «personnellement» subi l'action des rayons, sont-elles devenues radiorésistantes à une dose qui aurait détruit leurs ancêtres au moment de la première attaque des rayons? Pourquoi le tissu vasculo-conjonctif de la région traitée est-il au contraire prédisposé à subir la radionécrose, sous l'influence d'une dose qu'il eût supportée impunément lors de la première attaque? Nous n'avons pour expliquer ces faits que des hypothèses que je ne puis exposer ici.

HOLTHUSEN (1928) a observé que, lorsqu'on soumet à deux traitements espacés par les rayons de Roentgen une même région du cuir chevelu, les bulbes épithéliaux des cheveux déjà irradiés (au centre du champ) sont moins radiosensibles que les bulbes épithéliaux des cheveux voisins (à la périphérie du champ) qui ont été irradiés pour la première fois. Je crois qu'il s'agit là d'un phénomène comparable à la radio-immunisation des tissus cancéreux, malgré que HOLTHUSEN n'ait pas retenu cette interprétation.

Ces modifications des tissus sous l'influence des rayons ne sont pas instantanées; j'ai observé qu'elles sont lentes: elles exigent plusieurs semaines pour manifester leurs pleins effets. Sans pouvoir apporter de précision plus grande, je pense que 6 à 8 semaines constituent généralement une limite, en deçà de laquelle la radiosensibilité d'un tissu cancéreux a déjà un peu diminué et au delà de laquelle sa radiorésistance acquise fait obstacle à la guérison.

Toutes autres circonstances étant égales, l'effet de radio-immunisation paraît en rapport direct avec la quantité de rayonnement absorbée.

Il est clair que la radio-immunisation des tissus cancéreux et la radiosensibilisation des tissus généraux opposent une difficulté croissante, puis une limite infranchissable à la guérison, lorsqu'on étale les doses fractionnées de rayonnement sur un temps trop long. Leur connaissance a donc été un argument puissant en faveur du traitement unique.

B. Augmentation de l'intervalle thérapeutique des radiosensibilités dans les traitements étalés sur un temps modéré.

Il a été démontré par KRÖNIG et FRIEDRICH (1918) que l'érythème de la peau suivi de pigmentation est, toutes autres conditions restant les mêmes (notamment la dose), d'autant plus intense que la durée du traite-

ment est plus courte. Pour cet objet d'étude, il se produit une dégradation de l'effet biologique, par l'espacement du traitement, comme si les fractions de dose ne se totalisaient pas intégralement. Le résultat de cette expérience, absolument certain, fut malheureusement généralisé par esprit de système à tous les tissus, et notamment aux tissus cancéreux. Beaucoup de radiothérapeutes, sans regarder de plus près les choses, conclurent à la supériorité de l'action thérapeutique du traitement par irradiation unique, administrée dans le temps le plus court. Chacun connaît l'orientation donnée à la roentgenthérapie par cette conception, en Allemagne, puis en beaucoup d'autres pays, les publications retentissantes de SEITZ et WINTZ (1920—1924) et les polémiques qui s'en suivirent avec les partisans du traitement fractionné.

Des expériences (faites en 1919, mais publiées en 1922) destinées à mettre en évidence les effets produits dans les testicules de béliers par des foyers radioactifs introduits dans ces organes, pour des conditions très inégales en ce qui concerne l'intensité et la durée du traitement, me conduisirent à des conclusions absolument opposées à celles des auteurs précédents, au sujet des résultats de l'irradiation continue sur l'épithélium séminal. J'observai que l'effet du traitement, à doses égales, est plus grand lorsque l'irradiation est longtemps prolongée que lorsqu'elle est très courte. SCHINZ et SLOPOLSKY (1926) firent une observation analogue en traitant les testicules de lapins par des doses fractionnées de rayons X.

Ces expériences ont été le point de départ de beaucoup de recherches sur des objets vivants très différents, et les résultats de ces recherches ont été contradictoires.

Mes expériences sur le testicule des béliers traité par radiumpuncture étaient peut-être entachées de certaines causes d'erreur, imputables à la technique traumatisante qui fut employée et à la survie insuffisante des organes après l'irradiation. C'est pourquoi mon collaborateur R. FERROUX et moi, nous nous sommes attachés depuis cinq ans à préciser l'influence du facteur temps, par des expériences au moyen des rayons X, sur les testicules de lapins. Une première série de résultats fut communiquée au 2^e Congrès international de Radiologie de Stockholm, en 1928. Je vous indiquerai sommairement les résultats d'expériences nouvelles dont un exposé plus détaillé est sur le point de paraître.¹

a) Nous avons montré en 1927 qu'il est impossible d'obtenir par une irradiation unique la stérilisation complète des testicules chez le lapin, à moins de déterminer des radiolésions graves (et souvent mortelles) des téguments. Le seuil des lésions graves des téguments, après l'administration de dose massive, est compris entre 4,000 et 4,400 unités R de SOLOMON Si, au contraire on fractionne la dose en l'étalant sur environ deux semaines,

¹ Zeitschrift für Krebsforschung, Vol. 32, fasc. 1—2, 1930.

ce seuil monte à environ 6,200 unités R. On peut l'élever encore si on étale davantage le traitement. Ce résultat se présente dans le même sens que la conclusion de KRÖNIG et FRIEDRICH (1918). Remarquons toutefois une fois de plus (cela est, en effet, très important) que ce sont les lésions des tissus conjonctif et vasculaire du derme, et non point la destruction de l'épiderme, qui conditionnent la radionécrose grave (précoce ou tardive) de la peau.

b) Nos nouvelles expériences nous permettent d'affirmer de nouveau et de préciser qu'au contraire le seuil de stérilisation de l'épithélium séminal ne s'élève pas parallèlement à celui de la radionécrose cutanée: il se maintient aux environs de 5,000 R, si cette dose est fractionnée en quatre ou cinq parts égales, administrées en 4 à 9 jours. Si l'étalement est porté de 15 à 33 jours, nous croyons avoir observé (de nouvelles expériences sont nécessaires pour nous permettre d'être tout à fait affirmatifs) que le seuil de stérilisation s'élève lentement au-dessus de 5,000 unités R.

Par le fractionnement et l'étalement convenables de la dose, nous avons donc réussi à créer un intervalle de radiosensibilité utilisable; plus exactement, à inverser le rapport des radiosensibilités. Partant d'un état de choses dans lequel on obtenait la radionécrose de la peau avant la stérilisation du testicule, nous sommes parvenus à un état de choses dans lequel on produit la stérilisation du testicule bien avant la radionécrose de la peau. Ce résultat a été atteint sans modifier artificiellement les tissus, mais en profitant de leur comportement divergent vis à vis du facteur temps. Par un allongement défini du temps de traitement, le seuil de radionécrose cutanée (mesuré par la dose correspondante de rayons X) a été élevé de 50 p. 100 environ, tandis que le seuil de stérilisation s'est maintenu sensiblement à son niveau antérieur.

C. Application de l'allongement du temps de traitement à la thérapeutique des cancers.

Mes collaborateurs et moi, nous avons appliqué à la radiothérapie des cancers l'accroissement de l'intervalle des radiosensibilités obtenu par l'allongement du temps de traitement, bien avant d'avoir des résultats expérimentaux aussi précis que ceux que je viens d'indiquer. Ma conviction s'était fondée, dès le début de notre travail (1919), sur l'observation des faits thérapeutiques; elle se renforça par l'analogie histophysiologique évidente qui existe entre l'épithélium séminal et certains tissus cancéreux.

Nous avons utilisé l'effet du facteur temps pour faire progresser les deux méthodes: la Curiéthérapie et la Roentgenthérapie.

Curiéthérapie

Ce sont naturellement les cancers les plus accessibles à l'observation minutieuse, — ceux de la peau, des orifices de la peau et de la bouche —,

qui permettent les comparaisons les plus sûres sur l'efficacité des procédés de traitement et sur l'intensité des phénomènes réactionnels. C'est le procédé de curiethérapie le plus agressif pour les tissus — la radiumpuncture —, qui est le plus favorable à la comparaison des intensités de réaction. Les cancers épidermoïdes de la langue traités par des aiguilles de platine contenant des tubes de radon, m'ont effectivement procuré, dès 1919, des constatations décisives sur le rôle du facteur temps. Les premiers tâtonnements montrèrent qu'une irradiation intense et courte détermine des réactions violentes mais ne procure pas la guérison. Une atténuation considérable des réactions et un accroissement de l'efficacité curative furent obtenus en 1920, lorsque la durée de l'irradiation continue eut été portée à plusieurs jours, en même temps que, par une compensation nécessaire, la charge radio-active des aiguilles était diminuée. Une durée plus longue ayant des inconvénients, l'expérience conduisit à conserver une durée moyenne de 8 jours pour les cancers épidermoïdes de la peau et de la muqueuse buccale traités par radiumpuncture.

La même règle de temps convient aux cancers épidermoïdes infiltrants de la peau, lorsqu'on les traite par curiethérapie de surface. Par contre, l'expérience a montré que les épithéliomas petits et minces, notamment les «basocellulaires» guérissent quelle que soit la brièveté du traitement, parce que leur faible étendue rend négligeable la réaction des tissus généraux produite par une forte dose donnée à courte distance.

Pour la curiethérapie intérieure des cancers épidermiques du col utérin, mes collaborateurs et moi nous nous étions arrêtés en principe, jusqu'à ces derniers temps, à une durée minima de 5 jours; cette durée a permis (dans les cas les plus favorables) de porter la dose à 60 millicuries de radon détruit (environ 8,000 milligrammes-heures de radium), par moitiés dans le canal utérin et dans le fond du vagin, autour du col; cette dose est donnée par 5 à 8 tubes, les uns contenant 13.33 mgr., le plus grand nombre 6.66 mgr. de radium; ces tubes ont une paroi de 1 mm de platine (pour le canal utérin) et de 1.5 mm (pour le vagin); l'application est continue. L'expérience a montré que l'efficacité curative d'une telle technique est satisfaisante, mais que l'intégrité ultérieure des tissus (et notamment de la paroi fibro-musculaire du vagin) n'est pas toujours conservée; elle l'est d'autant mieux que la dose de 30 unités dans le fond du vagin est donnée par un plus grand nombre de tubes, que leur charge individuelle est moindre, et que la durée du traitement est plus grande. Il n'est pas rare d'observer chez les patientes guéries une sténose progressive de la partie supérieure du vagin; ce conduit prend finalement une disposition infundibuliforme ou même subit une oblitération complète. Cette séquelle de traitement, d'ailleurs de peu d'importance pratique (l'organe en question n'ayant ordinairement plus de fonction), peut survenir même en l'absence d'infiltration néoplasique de la paroi vaginale. Elle m'a paru être la con-

séquence surtout d'une disproportion entre la dose et la durée de l'application. En substituant à cette durée, en temps de 7 à 10 jours, on ne diminue nullement l'efficacité du traitement, mais on conserve mieux l'intégrité des tissus généraux et on place ceux-ci dans les conditions favorables à la *restitutio ad integrum*.¹ De fait, dans les cas où l'imperméabilité initiale du canal utérin avait obligé à accomplir successivement le temps vaginal et le temps utérin du traitement, les résultats n'avaient pas été moins favorables que dans les cas où le traitement avait été accompli en un seul temps, par conséquent plus court.

Lorsqu'en 1924 nous commençâmes à utiliser, pour le traitement des cancers profonds, la curiethérapie à distance (télécuriethérapie) au moyen de foyers chargés par 1 à 4 grammes de radium, nous fûmes obligés, FERROUX, MONOD et moi, de porter la durée des traitements le plus souvent à 3 et même 4 semaines. Cet allongement nouveau du temps ne procédait pas d'une idée directrice d'ordre biologique, mais était avant tout la conséquence de l'insuffisance de la charge radio-active dont nous disposions, eu égard à la distance adoptée (10 cm). On dut procéder par irradiation discontinue, à raison d'une ou deux séances quotidiennes ayant chacune une durée d'une ou plusieurs heures. Ainsi cette technique curiethérapique se rapprochait par nécessité de la technique roentgenthérapique, en ce qui concerne la durée totale du traitement et la distance d'application. Elle lui devenait semblable, en ce qui concerne le volume des tissus traités. Il est à remarquer, en effet, que, dans le traitement télécuriethérapique des cancers profonds, le volume des tissus intéressés par l'irradiation est plus grand que lorsqu'il s'agit de cancers superficiels. Les phénomènes généraux déterminés par les rayons étant (toutes autres conditions restant les mêmes) proportionnels au volume des tissus irradiés, on est exposé à des «réactions» générales plus considérables, lorsqu'on emploie cette méthode de curiethérapie. Le souci d'éviter ces réactions devait donc conduire logiquement à conserver une intensité faible et un

¹ Je considère comme indispensable de faire une petite rectification, en ce qui concerne la durée du traitement par curiethérapie intérieure, aux données fournies par A. LACASSAGNE dans son rapport (par ailleurs excellent) sur «la radiothérapie des épithéliomas du col utérin à l'Institut du Radium de Paris» (*Série de publications de la Soc. des Nations*: III, Hygiène (1929, III, 5) N° 788; — et *Radiophysiologie et Radiothérapie*, Vol. II, fasc. I). LACASSAGNE (S. des N. p. 67) indique une durée «d'au moins 5 jours» pour le traitement continu intracavitaire; mais la description technique qu'il donne (p. 67) pourrait faire croire que la durée de 5 jours et la dose de 60 millicuries de radon détruit (par moitiés dans le canal utérin et dans le fond du vagin) constituent des règles. Ce ne sont pas des règles. La dose de 60 n'est pas toujours nécessaire (notamment dans les cas du degré I), ni recommandable; et, même quand elle peut être distribuée par 3 tubes de radium dans le canal utérin et 3 ou 4 tubes dans le fond du vagin, on gagne à l'administrer en 7 à 10 jours, plutôt qu'en 5, afin de conserver l'intégrité parfaite de la paroi vaginale.

temps relativement long. Les résultats de cette technique ont été satisfaisants; mais je suis porté à croire qu'ils ne le seraient pas moins, si une charge plus grande permettait de réduire à 12 ou 15 jours la durée du traitement.

Le rôle du facteur temps en curiethérapie est loin d'être simple. En outre de la durée totale du traitement interviennent: la constance de l'intensité du rayonnement (cas du radium) ou sa décroissance (cas du radon), — la continuité ou la discontinuité de l'irradiation, — dans le cas d'un traitement discontinu, la durée et le rythme des applications. L'expérience nous a montré que, de toutes ces modalités, celle qui a la plus grande importance est la durée totale du traitement.

Toutes autres conditions restant les mêmes, et lorsque la durée de l'application continue ne dépasse pas une huitaine de jours, le radium et le radon fournissent les mêmes résultats: cela conduit à ne pas attribuer une grande importance à la décroissance de l'intensité.

Il nous est arrivé souvent de comparer les résultats de l'irradiation continue et ceux de l'irradiation discontinue, celle-ci étant pratiquée quotidiennement par séances de 4 à 12 heures: Nous n'avons pas observé de différence appréciable.

Roentgenthérapie

Mes collaborateurs, d'abord le Dr. H. COUTARD, plus tard le Dr. G. RICHARD et Dr. J. PIERQUIN, ont appliqué à la roentgenthérapie des cancers l'allongement du temps de traitement. Le Dr. COUTARD surtout, s'est attaché à explorer patiemment les diverses modalités d'emploi du facteur temps. A l'époque même où, sous l'influence des publications de SEITZ et WINTZ, la plupart des roentgentérapeutes adoptaient la pratique de l'irradiation unique par dose massive, notre technique s'orientait dans le sens opposé. En roentgenthérapie, il est pratiquement impossible de réaliser une irradiation continue pendant plusieurs jours; on est obligé de fractionner la dose et de rendre le traitement discontinu. Mais on peut donner aux séances d'irradiation des durées courtes ou longues. Des irradiations très intenses et très courtes seraient beaucoup plus faciles par le moyen des tubes à rayons X actuellement en usage que par le moyen des foyers radio-actifs dont nous disposons, en raison du débit énormément plus grand des premiers.¹ Il est aussi possible moyennant beaucoup de soins, d'irradier avec précision un patient plusieurs heures

¹ Le raccourcissement du temps de traitement, compensé par l'accroissement du débit des tubes à rayons X, a été un des buts des constructeurs dans ces dernières années: l'accroissement de la puissance des tubes, progrès technique très important (pour d'autres raisons), semble donc avoir été inspiré par une erreur de conception radiophysique.

par jour, pendant les 2, 3 etc. semaines que peut durer un traitement. Ce sont les effets d'un traitement comportant à la fois une durée totale plus ou moins longue, et une longue durée d'irradiation effective, que COUTARD étudie en ce moment.

Mon but ici, n'est pas de comparer avec les résultats de la curiethérapie ceux que fournit la modalité chronologique de la roentgenthérapie adoptée à l'Institut du Radium. Je me propose seulement de donner mon opinion sur les effets biologiques qui caractérisent cette dernière. Ces effets sont ceux qu'il était possible de prévoir d'après les résultats de l'expérimentation sur les animaux et de la curiethérapie des cancers par doses étalées et fractionnées.

En portant à 2, 3, 4, etc. semaines la durée des traitements roentgenthérapiques, on note certains résultats frappants: a) la diminution des symptômes généraux,¹ b) la bénignité des réactions locales des tissus conjonctifs et vasculaires et l'absence de leurs séquelles habituelles,² c) la

¹ Les symptômes généraux que déterminent les rayons X paraissent être principalement la conséquence d'une intoxication par des substances inconnues, que l'irradiation produit aux dépens des plasmas, des cellules et plus généralement de la matière vivante. Ces symptômes augmentent dans le même sens que le volume des tissus irradiés et la dose de rayons absorbée; ils diminuent si le rayonnement (que je suppose très pénétrant) est mieux épuré par filtration et si le traitement est étalé sur un temps plus long.

COUTARD et LAVEDAN, LAVEDAN et MONOD (1922) ont étudié spécialement les effets de la radiothérapie sur le fonctionnement du cœur et la tension artérielle, tests faciles à apprécier. Par l'allongement du temps total de traitement et de la durée d'irradiation effective, COUTARD réduit considérablement les effets cardio-vasculaires des rayons X. Je l'ai vu conduire jusqu'à la guérison des cancéreux auxquels leur âge ou leur mauvais état général n'auraient certainement pas permis de supporter une forte dose massivement administrée, ni même une forte dose distribuée en 8 ou 10 jours.

² La peau fournit un test très précis pour l'appréciation des phénomènes «réactionnels» et de leurs séquelles tardives.

NOGIER et REGAUD (1913) ont établi que les lésions de l'épiderme, d'une part, les lésions du derme et des vaisseaux, d'autre part, sont essentiellement distinctes, bien qu'elles coexistent fréquemment. Il est, en effet, possible de réaliser la destruction pure de l'épiderme, la «radio-épidermite» bénigne et qui se répare sans laisser aucune trace. Mais dans les cas où le derme est sérieusement lésé, en même temps que l'épiderme est détruit, le processus ne va pas toujours jusqu'à la radiodermite aiguë; la réparation de l'épiderme s'opère très lentement et il se produit des séquelles tardives, l'atrophie et la sclérose de la peau, la télangiectasie. Inversement, l'irradiation d'une région par une dose fractionnée et étalée de rayons peu électifs peut, sans déterminer la chute de l'épiderme, conduire à des modifications des propriétés du tissu conjonctif et des vaisseaux, ces modifications se révèlent brusquement, sous l'influence d'un traumatisme, par une radionécrose tardive.

Les muqueuses dermo-papillaires, celles de la bouche, du pharynx, du vagin, etc. donnent lieu à des observations analogues (COUTARD). Mais ici la radio-épidermite est, plus souvent que dans la peau, accompagnée par des aspects surajoutés (exemple: un exsudat diphtéroïde) résultant d'une infection secondaire.

possibilité de faire absorber aux tissus des doses totales de rayonnement très élevées.

L'expérience de mes collaborateurs concerne surtout les cancers pavimenteux épidermoïdes à siège profond (bouche, pharynx, larynx, col utérin). Il est remarquable que l'efficacité des rayons sur ces tumeurs est très loin de diminuer, par l'allongement du temps de traitement, dans la même proportion que les symptômes généraux et les réactions locales. Par cet artifice, on agrandit donc l'intervalle entre les radiosensibilités des tissus généraux, d'une part, du tissu néoplasique, de l'autre: phénomène exactement semblable à celui qui a été observé dans l'épithélium séminal; en définitive, on rend possible, ou plus facile d'administrer sans danger la «dose cancéricide». Toutefois, tandis que dans les expériences que j'ai faites avec R. FERROUX sur le testicule du lapin, nous ne sommes pas encore parvenus à mettre en évidence avec certitude un effet de radio-immunisation, on observe au contraire chez les cancéreux du Dr. COUTARD une diminution de l'efficacité thérapeutique, lorsque le temps de traitement atteint et surtout dépasse 5 ou 6 semaines.

Dans des publications récentes, nos collègues MIESCHER (1930) et SCHINZ (1930) confirment les résultats favorables que donne, dans des cancers profonds, la technique roentgenthérapie pratiquée par COUTARD.

Les limites inférieure et supérieure de la durée du traitement, en deçà et au delà desquelles l'effet favorable diminue, ne sont pas déterminées avec précision. Cela est difficile pour toutes sortes de raisons. La limite inférieure varie certainement selon diverses conditions, notamment selon le volume des tissus irradiés, la région du corps traitée, l'état local et général du patient. La limite supérieure dépend certainement des espèces et des variétés de néoplasmes.

Il est évident qu'il ne suffit pas d'adopter la modalité chronologique de traitement dont il vient d'être question, pour obtenir la guérison. Les facteurs physico-géométriques d'une irradiation correcte ne perdent rien de leur importance capitale. Une certaine dose de rayons, mesurée ou calculée exactement au niveau du néoplasme lui-même, aussi égale que possible dans toute l'étendue de celui-ci, reste une condition *sine qua non* du succès. C'est, je pense, parce qu'on est loin de réaliser cette condition dans tous les cas, que, malgré de bons principes radiophysiologiques, on n'obtient pas à coup sûr la guérison.

Remettant en honneur une modalité chronologique préconisée par KINGERY (1920), G. E. PFAHLER (1925) a recommandé, pour la roentgenthérapie des cancers profonds, l'allongement du temps de traitement, combiné avec la distribution de doses fractionnées. Voici les bases radiologiques de cette conception. Après l'administration d'une certaine dose de rayons X, par exemple de la dose produisant en une fois l'érythème de la peau, l'effet biologique subit une «dissipation» progressive, qu'on

peut représenter par une courbe d'allure exponentielle. Quelques jours après la première irradiation, on peut donc administrer un premier supplément de dose, qui compense la déperdition; un second complément peut être donné après un second intervalle; un troisième complément après un troisième intervalle, etc. En agissant ainsi, *on maintient pendant un certain temps la saturation de la région traitée*; et l'effet thérapeutique sur le cancer s'en trouverait accru. La dissipation de l'effet biologique produit sur les tissus généraux par une première dose de rayons est un fait exact (KRÖNIG et FRIEDRICH, 1918), et peut-être suit-elle dans sa décroissance la même loi que les «effets de masse» en pharmacodynamie (KINGERY), bien que cela soit absolument opposé avec ce que l'on sait de la radiosensibilisation progressive des tissus généraux sous l'influence des irradiations répétées. Mais ces phénomènes ont-ils quelque rôle utile dans la guérison des cancers épithéliaux? La radio-immunisation des cellules cancéreuses, qui accompagne fidèlement la radiosensibilisation des tissus généraux, me porterait plutôt à croire le contraire. La modalité recommandée par PFAHLER, nonobstant la fragilité de son explication radiophysique, ressemble pratiquement à celle que nous utilisons à l'Institut du Radium de Paris, et elle lui a fourni de bons résultats, notamment dans le traitement des cancers du sein.

7. Les degrés inférieurs de l'électivité. Leur utilisation en radiothérapie des cancers.

A. *L'expérimentation radiophysique* démontre que l'électivité et la non-électivité d'action des rayonnements sont des phénomènes entre les manifestations extrêmes desquels il existe une gamme d'intermédiaires. Il est instructif, à cet égard, d'observer ce qui se passe dans les testicules de lapins traités par les rayons X.

Nous avons constaté, R. FERROUX et moi, qu'une dose de 5,000 unités R de SOLOMON d'un rayonnement très pénétrant (180 Kv) et suffisamment filtré (8 mm d'aluminium), distribuée par 5 fractions égales en 9 à 12 jours, produit des effets parfaitement électifs dans le testicule et la peau du scrotum. Ces effets sont caractérisés par la destruction complète et définitive de toutes les spermatogonies, entraînant la disparition des lignées spermatiques et la stérilisation, — par le maintien à l'état d'intégrité de tous les autres éléments anatomiques du testicule, — par l'absence de toute lésion cutanée, hormis la chute temporaire des poils. Le testicule stérile prélevé après une survie de 4 mois et séparé de l'épididyme, pèse 0.9 gramme environ, chez un lapin de poids moyen. La peau des bourses supporte sans dommage la castration.

Supposons maintenant que cette dose ait été augmentée d'un tiers, ou bien que le temps de traitement ait été notablement réduit (à 5 jours ou

à 2 $\frac{1}{2}$ jours), ou bien qu'on ait diminué le pouvoir pénétrant du faisceau de rayons et supprimé le filtre; ou bien enfin supposons qu'on ait en partie combiné ces changements. Nous avons souvent fait des expériences de ce genre; et nous avons alors observé que les éléments anatomiques, qui fussent restés indemnes dans la première modalité de traitement, ne le sont plus. Les lésions surajoutées se manifestent pour chaque élément dans un certain ordre: le syncytium nourricier (cellules de Sertoli) se vacuolise, s'amincit, perd un nombre de plus en plus grand de ses noyaux, enfin disparaît; les cellules interstitielles diminuent de volume, diminuent de nombre, disparaissent; le tissu conjonctif lâche interposé entre les tubes séminaux se densifie, et la membrane conjonctive de ces tubes s'épaissit; les artérioles et les veinules perdent leurs fibres musculaires lisses, se sclérosent et s'oblitérent partiellement. Les lésions des divers éléments sont naturellement associées. Le poids du testicule (après 4 mois de survie) indique d'avance, par sa diminution, la diffusion croissante des lésions. Au degré extrême, le testicule n'est plus qu'un organe fibreux, où l'on distingue encore des vaisseaux et des vestiges de tubes séminaux. Son poids est alors réduit à 0.2 gr environ. Son ablation chirurgicale détermine une radionécrose aiguë tardive. Quelle que soit la manière dont on a modifié la technique pour les obtenir, ces lésions sont en définitive imputables à un excès de la dose de rayons absorbée; elles se résument en la production d'un effet radiophysiologique de moins en moins pur (de moins en moins électif).

Si l'expérimentateur n'avait en vue que la stérilisation du testicule dans le plus bref délai, sans attacher d'importance au maintien de l'intégrité des éléments autres que les spermatogonies, le plus ou le moins de lésions surajoutées et inutiles lui importerait peu. Dans l'impossibilité d'obtenir la stérilisation par l'administration massive de la dose, sans faire une lésion grave des téguments, il réussirait à éviter celle-ci et à atteindre quand même son but — la stérilisation en quelques minutes — en procédant ainsi: il découvrirait le testicule par incision préalable du tégument, le sortirait de sa bourse sans le détacher du cordon, le réclinerait et l'irradierait seul, enfin il le réintroduirait dans son logement et refermerait celui-ci par suture. Cette conduite aurait, dit-on, un intérêt en radiothérapie des cancers humains: c'est elle, du moins, qu'ont proposée depuis longtemps des roentgentérapeutes, et récemment COSTES (de Lyon).

B. *La radiothérapie des cancers* comporte, en effet des degrés d'efficacité exactement semblables à ceux dont il vient d'être question en expérimentation.

Si, comme nous l'avons fait souvent à l'Institut du Radium de Paris, on compare par une observation minutieuse de nombreux cas de cancers épidermoïdes d'une même localisation (par exemple: la lèvre inférieure

ou la langue), d'étendue semblable, traités et guéris par des modalités curiethérapiques ou roentgenthérapiques variées, on constate l'évidence d'inégalités considérables, au point de vue du degré de conservation des tissus normaux.¹

Dans les cas où le résultat est le meilleur (disons: degré I des radiolésions), on note que la cicatrisation a été rapide, que la peau ou la muqueuse a récupéré un aspect et une consistance absolument normaux: c'est la *restitutio ad integrum*. Bien que je n'aie pas eu l'occasion d'examiner les tissus au microscope après une guérison de ce genre, je pense qu'on n'y trouverait aucune modification de l'état normal.

A l'extrême opposé de ce premier exemple, (disons: degré IV des radiolésions) on peut observer la radionécrose aiguë avec mortification massive du centre de la région traitée, succédant immédiatement au traitement. J'ai vu plusieurs fois des faits de ce genre, après la radiumpuncture particulièrement dans la langue, et on les connaissait fort bien autrefois en roentgenthérapie.

Entre ces deux types de résultats, comportant l'un et l'autre la guérison, mais avec une perfection ou une imperfection extrêmes, il y a des degrés intermédiaires, que l'évolution clinique (à défaut du contrôle histologique qui est exceptionnel) permet d'apprécier exactement, et que je schématiserai de la manière suivante. A un degré II, on note que l'épiderme a mis longtemps à se cicatriser (plusieurs semaines quelquefois trois mois); lorsque la cicatrisation est complète, le tégument reste aminci; des télangiectasies se développent à la périphérie de la région traitée; au centre les tissus ont une consistance anormalement ferme (comparable à celle d'une lame de caoutchouc); il ne se produit pas de radionécrose tardive. A un degré III, la cicatrisation traîne encore plus longtemps; quand elle est terminée, le tégument est très aminci et sa surface est vernissée; les tissus sont rigides; des symptômes d'ischémie intermittente sont parfois observés; plus ou moins longtemps après le traitement, à l'occasion d'un traumatisme (parfois minime) ou d'une infection, une radionécrose aiguë survient et détruit tardivement le centre de la région traitée.

Notons bien que, sauf dans le cas de la radionécrose primaire, la radiothérapie a utilisé plus ou moins l'effet électif: électivité parfaite dans le premier exemple, degrés inférieurs de l'électivité dans les exemples où un substratum de tissu conjonctif a quand même été maintenu au-dessous de l'épiderme cicatrisé. La clinique montre aussi que l'étendue de la région traitée importe beaucoup au résultat; la radionécrose tardive est fréquente au centre des grands champs d'irradiation, rare dans les petits: cela s'explique par l'excès de dose (rayonnement diffusé) et la moins

¹ Compte tenu, bien entendu, de la déformation de l'organe, imputable à sa destruction partielle par le cancer, avant le traitement, — déformation dans laquelle la technique n'a aucune part de responsabilité.

bonne irrigation sanguine (lésions vasculaires) au centre des surfaces irradiées.

Le mécanisme de ces radiolésions allant ou non jusqu'à la radionécrose est toujours la même: c'est l'altération des tissus généraux (conjonctifs et vasculaires) par une dose absorbée excessive, surtout lorsqu'à ce facteur s'ajoute un temps de traitement trop court. Les deux méthodes (radium, rayons X) et tous leurs procédés peuvent y conduire; mais, en curiéthérapie, les procédés américains des *bare-tubes* et des *seeds* à paroi métallique mince, et même (en cas d'excès de dose) la radiumpuncture par aiguilles de platine ayant 0.5 mm de paroi y prédisposent; de même la roentgenthérapie lorsqu'on emploie sans filtration un faisceau riche en rayons mous.

Sans aucun doute, chaque fois qu'il existe (ou lorsqu'on peut créer par l'artifice du facteur temps) un intervalle des radiosensibilités favorable et suffisant, la radiothérapie parfaitement élective est une méthode idéale, en raison de l'excellence de ses résultats. Mais, d'une part l'intervalle favorable des radiosensibilités n'est pas toujours suffisant, d'autre part l'intégrité tissulaire parfaite n'est pas toujours indispensable.

a) Lorsque l'intervalle des radiosensibilités n'est pas favorable (intervalle négatif), — ou bien lorsque, favorable, cet intervalle est très étroit, la radiothérapie parfaitement élective perd ses droits. Dans la peau, les naevo-carcinomes et les adéno-épithéliomes sudoripares, — dans le col de l'utérus et dans le rectum les adéno-carcinomes, fournissent de cela des exemples. Si, en de tels cas, la tumeur est étendue ou épaisse, la guérison radiothérapique apparaît actuellement comme impossible. Si la tumeur est petite et mince, l'application massive d'une dose forte par un procédé utilisant les degrés inférieurs de l'électivité est une ressource qu'on n'a pas le droit de négliger.

b) Dans les cas (cancers épidermiques, médiocrement radiosensibles) où il faut recourir à l'allongement de la durée du traitement pour réaliser une radiothérapie parfaitement élective, cette méthode n'en a pas moins le désavantage d'être laborieuse. Elle reste, je le crois, nécessaire dans les cancers profonds (épidermoïdes du col de l'utérus, de la bouche, du pharynx, etc.); elle a permis de réaliser dans ces domaines un très grand progrès. Mais, comme l'a fait remarquer très justement G. MIESCHER, dans les épithéliomas petits et minces de la peau, quel que soit leur type histologique, on peut, pour un intérêt de commodité, la délaissier. En roentgenthérapie, les procédés d'irradiation massive — en curiéthérapie, les procédés des *seeds* et (dans une certaine mesure) la radiumpuncture avec forte dose conviennent alors à la guérison.

Cet exposé — trop long, malgré qu'il ne contienne pas tout ce que j'eusse désiré y introduire — a été centré par deux questions fondamentales

et étroitement solidaires: les intervalles des radiosensibilités des cellules et l'électivité plus ou moins parfaite des radiations. Je résumerai ainsi l'enseignement pratique que je voudrais en tirer.

Méthode idéale, la radiothérapie parfaitement élective doit être préférée chaque fois que, pouvant compter sur un intervalle des radiosensibilités favorable et suffisant, il est utile ou nécessaire de conserver l'intégrité absolue des tissus normaux. Elle représente le progrès.

La radiothérapie diffusément cyto-caustique utilise les degrés inférieurs de l'électivité. On peut la préférer, en raison de son caractère expéditif, dans certains cas bien déterminés où ses inconvénients sont peu importants. Pour le traitement de petits néoplasmes dont la radiosensibilité est trop faible, elle est en concurrence avec la chirurgie (et spécialement la chirurgie diathermique). Elle reste une méthode d'exception.

Conclusions.

L'Auteur passe en revue un certain nombre de problèmes radiophysiologiques, qui dominent le traitement des cancers par les radiations.

I. Il y a une radiophysiologie commune aux tissus normaux et aux tissus des cancers de l'Homme. Au contraire, le comportement des cellules végétales, des microbes, des œufs des animaux inférieurs, etc. vis à vis des radiations n'explique pas complètement le comportement des tissus cancéreux.

II. Il y a deux manières d'agir par les rayons sur les «complexes de tissus» qui constituent les organes plus ou moins radiosensibles, y compris les tumeurs malignes.

a) Par effet direct sur la plus sensible des espèces cellulaires du complexe: agression violente et relativement courte, qui convient à la guérison des tumeurs malignes.

b) Par effet sur le milieu vasculo-conjonctif, modifiant progressivement sa structure et sa fonction nourricière, et indirectement les cellules diverses que ce milieu nourrit. Cette seconde modalité convient au traitement des processus inflammatoires chroniques; elle ne peut être utile qu'à titre palliatif dans le traitement des cancers.

III. La radiosensibilité est liée à la multiplication des cellules-souches dans les tissus cancéreux comme dans les tissus normaux. La fonction sécrétoire est, au contraire, antagoniste de la radiosensibilité. Ces deux faits fournissent une explication satisfaisante du comportement très différent de certains tissus cancéreux de même localisation et quelquefois de même origine, eu égard à leur «stérilisation» par les radiations.

IV. Une radiothérapie parfaite du cancer utilise l'intervalle favorable existant entre la radiosensibilité propre du tissu cancéreux et celle des tissus normaux, généraux et spéciaux. Toutefois, il y a des tissus normaux spéciaux qu'on a le droit de détruire électivement dans une étendue limitée, parce qu'ils se réparent; tel est l'épiderme. Il en est d'autres dont la destruction est dangereuse; tels sont les tissus épithéliaux de l'estomac et de l'intestin. On ne doit pas atteindre le seuil des lésions graves des tissus généraux (conjonctifs, vasculaires) parce qu'on exposerait la région traitée à la radionécrose précoce ou tardive.

Lorsqu'il n'existe pas d'intervalle favorable entre la radiosensibilité du tissu cancéreux et celle des tissus généraux, ou bien lorsque cet intervalle est très étroit, la radiothérapie élective est inapplicable.

V. Il n'y a pas *une* dose curative de carcinome, *une* dose curative de sarcome, etc. Les inégalités de radiosensibilité parmi les néoplasmes malins ont une gradation beaucoup plus étendue. Ces différences s'expliquent par les propriétés histo-physiologiques des néoplasmes.

Dans un même groupe de cancers (par exemple, dans le même groupe des épidermoïdes), il y a des différences prononcées de radiosensibilité.

Dans la même tumeur, il y a des alternances fonctionnelles, qui déterminent des différences de radiosensibilité d'un point à un autre.

On entrevoit des moyens de modifier artificiellement la radiosensibilité d'un tissu. Dans cet ordre d'idées, le progrès le plus important consiste à élargir l'écart des radiosensibilités en faisant intervenir le *facteur temps*.

VI. A. «*L'intervalle thérapeutique des radiosensibilités diminue* par l'auto-immunisation des tissus cancéreux contre les rayons, en même temps que par la radiosensibilisation des tissus généraux, lorsqu'on pratique le traitement fractionné et étalé sur un temps très long. Ce phénomène fournit un argument puissant en faveur de l'unicité du traitement (non pas de la dose massive).

B. «*L'intervalle thérapeutique des radiosensibilités augmente* si l'on pratique le traitement étalé sur un temps modéré. Ce fait est contraire à la croyance qui a orienté la radiothérapie vers la voie de la dose massive. Il est exact que l'effet d'érythème cutané est d'autant plus intense qu'à dose égale le temps d'irradiation est plus court (KRÖNIG et FRIEDRICH). Mais cette loi n'a pas une allure uniforme pour tous les tissus.

De nouvelles expériences démontrent que dans le «complexe tissulaire» dont est constitué le testicule, l'effet des rayons sur les cellules-souches des lignées spermatiques (spermatogonies) ne diminue pas sensiblement, — tandis que l'effet produit sur les autres tissus généraux et spéciaux diminue considérablement, à mesure qu'on allonge (5—15 jours) le temps

de traitement (la dose totale restant en tous cas égale). Ce fait rend possible d'augmenter artificiellement l'intervalle des radiosensibilités, en ce qui concerne le testicule du lapin, et permet de stériliser cet organe sans lésion de la peau: résultat impossible à obtenir par roentgenthérapie massive.

C. Il y a des tissus cancéreux (exemple, les tissus des cancers épidermoïdes), qui se comportent vis à vis du facteur temps, comme le tissu fertile de l'épithélium séminal. En raison de ce fait, la radiothérapie des cancers, à l'Institut du Radium de Paris a été, dès 1920, orientée vers un allongement du temps de traitement.

En *Curiethérapie*, on pratique le traitement continu prolongé pendant 7 à 10 jours, pour les traitements: par radiumpuncture, par application intérieure (cancers du col utérin) et par application juxta-cutanée. On pratique le traitement discontinu (mais avec des séances longues) pour certaines applications juxta-cutanées et pour l'irradiation à distance de la peau avec une grande quantité de radium. Le point essentiel est l'augmentation de la durée totale du traitement. Les résultats sont: la diminution des phénomènes réactionnels locaux et généraux, en même temps que l'accroissement de l'efficacité curative.

En *Roentgenthérapie*, on combine l'augmentation de la durée totale du traitement avec l'augmentation de la durée d'irradiation effective. Dans tous les cas, un rayonnement très pénétrant et très filtré est nécessaire: c'est le procédé employé par le Dr. COUTARD. Il est ainsi possible d'obtenir un pourcentage important de guérisons dans les cancers profonds, notamment ceux du larynx et du pharynx.

VII. La radiophysiologie montre qu'une gamme d'intermédiaires existe entre: d'une part la radiothérapie parfaitement élective, et d'autre part la radiothérapie diffusément caustique suivie de la radionécrose de la région traitée.

Dans les épithéliomas superficiels et petits, une radiothérapie peu élective, comportant l'administration massive de la dose et un rayonnement de qualité médiocrement pénétrante est acceptable et expéditive.

Lorsque, dans une tumeur, «l'intervalle thérapeutique» des radiosensibilités est faible, nul ou négatif, la radiothérapie diffusément caustique est une ressource de pis-aller: la curiethérapie et la roentgenthérapie en fournissent le moyen par plusieurs modalités.

RÉSUMÉ¹

L'A. passe en revue un certain nombre de problèmes radiophysiologiques qui dominent le traitement des cancers par les radiations.

I. Il y a une radiophysiologie commune aux tissus normaux et aux tissus

¹ Résumé limité des conclusions, par le Dr GILBERT.

des cancers de l'homme (par opposition à la radiophysiologie des cellules végétales, microbes, œufs d'animaux inférieurs, etc.).

II. Il y a 2 manières d'agir par les rayons sur les «complexes de tissus» qui constituent les organes plus ou moins radiosensibles: a) par effet direct sur les plus sensibles des espèces cellulaires (convient à la guérison des tumeurs malignes); b) par effet sur le milieu vasculo-conjonctif: modification indirecte des cellules diverses que ce milieu nourrit (convient au traitement des inflammations chroniques; palliatif dans cancers).

III. La radiosensibilité (*RS*) est liée à la multiplication des cellules-souches (fonction sécrétoire est, au contraire, antagoniste de *RS*).

IV. Une radiothérapie parfaite du cancer utilise l'intervalle favorable existant entre la *RS* propre du t. cancéreux et celle des tissus normaux, généraux et spéciaux. . . (on ne doit pas atteindre le seuil des lésions graves des t. généraux; risques: radionécrose précoce ou tardive).

V. Il n'y a pas une *dose* curative de carcinome, une dose curative de sarcome, etc. Les inégalités de *RS* sont beaucoup plus nuancées (propriétés histophysiologiques des néoplasmes). On entrevoit des moyens de modifier artificiellement la *RS* d'un tissu. Importance du facteur temps sur l'écart des *RS*.

VI. A) Par traitement fractionné et étalé sur un temps très long: diminution de «l'intervalle thérapeutique» des *RS*. B) Par traitement étalé sur un temps modéré: augmentation de «l'intervalle thérapeutique» des *RS* (ce que démontrent de nouvelles expériences sur le testicule de lapin). C) Il y a des t. cancéreux qui se comportent, vis-à-vis du facteur temps, comme le t. fertile de l'épithélium séminal. De là, l'orientation de la radiothérapie des cancers dès 1920, à l'Institut du Radium de Paris, vers un *allongement du temps de traitement*, aussi bien en roentgenthérapie (procédé de COUTARD) qu'en curiethérapie. Résultats: diminution des phénomènes réactionnels locaux et généraux, et accroissement de l'efficacité curative.

VII. La radiophysiologie montre qu'une gamme d'intermédiaires existe entre: la radiothérapie parfaitement élective, et la radiothérapie diffusément caustique suivie de radionécrose de la région traitée.

ZUSAMMENFASSUNG

Die radiophysiologischen Prinzipien, welche für die Behandlung der malignen Tumoren massgebend sind, werden besprochen.

I. Es gibt eine gemeinsame Radiophysiologie der normalen Gewebe und der Geschwulstgewebe des Menschen (im Gegensatz zu der Radiophysiologie von pflanzlichen Zellen, von Mikroben, von Eiern niederer Tiere usw.).

II. Es gibt 2 Wege, um durch Strahlung auf mehr oder weniger radiosensible Gewebe einzuwirken. a) Durch die direkte Wirkung auf die empfindlichste der verschiedenen Zellarten des Gewebekomplexes (dient der Heilung von mal. Tumoren). b) Durch Wirkung über den Gefässbindegewebsapparat: (dient der Behandlung chronischer Entzündungen; palliativ bei mal. Tumoren).

III. Die Radiosensibilität (*RS*) ist an die Vermehrung der Matrixzellen gebunden. (Sekretorische Funktionen sind der *RS* abträglich.)

IV. Die kunstgerechte Radiotherapie des Krebses nutzt die *RS*-differenz von Carcinom-Geweben und normalen Geweben aus. . . (Keine Überschreitung der Schwelle schwerer Läsionen des Bindegewebes und der Gefässe; Gefahr früherer oder späterer Radionekrose).

V. Keine *einheitliche* Carcinomdosis, Sarkomdosis usw., die zur Heilung führen müsste. Die *RS*-differenzen sind viel stärker abgestuft. (Grund: histophysiologische Eigenschaften der Tumoren.) Man sucht nach Mitteln, um künstlich *RS*-differenzen zu schaffen. Wichtig u. a.: Nutzbarmachung der Wirkung des Zeitfaktors auf den *RS*-Unterschied.

VI. A) Durch verzettelte Bestrahlung wird das *therapeutisch nutzbare Intervall* der *RS* verringert. B) Durch ausgedehnte Bestrahlung in beschränkter Zeitspanne wird das *therapeutisch nutzbare Intervall* der *RS* vergrößert. (Was neue Versuche am Kaninchenhoden gezeigt haben.) C) Es gibt Tumorgewebe, welche sich dem Zeitfaktor gegenüber wie das Samenepithel verhalten. Daher neigt man seit 1920 am *Institut du Radium* in Paris zu einer *Verlängerung der Behandlungszeiten*, sowohl bei der Röntgen- (COUTARD'sches Verfahren) wie bei der Curietherapie. Erfolg: Verminderung der Lokal- und Allgemeinreaktion, und gleichzeitig Vergrößerung der Heilungschance.

VII. Die Radiophysiologie zeigt, dass zwischen der ausschliesslich elektiven Radiotherapie, und der von der Radionekrose befolgten diffus-kaustischen Radiotherapie, eine Reihe Abstufungen besteht.

(d'après une traduction des Conclusions par le Prof. SCHINZ).

SUMMARY

The lecturer deals with certain radiophysiological problems which are of paramount importance in the treatment of cancer by radiations.

I. There is a radiophysiology common both to normal and to cancerous tissues in humanity (in opposition to the radiophysiology of vegetal cells, microbes, eggs of the lower animals, etc.).

II. There are 2 methods of treating with rays the «tissues complexes» of which the more or less radio-sensitive organs are composed: a) by direct action on the most sensitive among the cellular species in the complex (suitable for curing malignant tumours). b) by action on the vasculo-conjunctive tissue: change of the various cells nourished by this region (suitable for the treatment of chronic inflammations; palliative in treatment of cancers).

III. Radiosensitivity (*RS*) is dependent on the multiplication of the mother-cells, both in cancerous and in normal tissues (the function of secretion, on the contrary, is in opposition with *RS*).

IV. Perfect radiotherapy in treatment of cancer utilises the favourable interval existing between the *RS* proper of the cancerous tissues and that of the normal tissues, general and special. . . (The edge of serious lesions in the general tissues should not be affected; danger: an early or a late radionecrosis).

V. There is no *one* curative dose for carcinoma, no *one* for sarcome, etc. The difference in *RS* amongst malignant neoplasms are much more graduated (histophysiological properties). There is a prospect of devising means of modifying artificially the *RS* of a tissue. The greatest progress: increasing the differences in *RS* by introducing the «time factors».

VI. A) When the treatment is fractioned and spread over a very long period, the «*therapeutic intervals*» of *RS* decreases. B) When the treatment is spread over a moderate period, the «*therapeutic intervals*» of *RS* increases. (Recent experiments on the testicle of the rabbit show that.) C) There are certain cancerous tissues which, as regards the time factor, behave like the fertile tissue of the seminal epithelium. According to this fact, the radiotherapy of cancer at the *Paris Radium*

Institute has tended since 1920 to *prolong the period of treatment*, as well in roentgentherapy (COUTARD's method) as in curietherapy. Results are: the decreasing of local and general reactional phenomena, and at the same the increasing of the curative value.

VII. Radiophysiology shows that there exist a whole series of intermediate procedures between very elective radiotherapy, and diffusely caustic radiotherapy followed by radionecrosis of the region that is treated.



RADIOSENSIBILITY OF THE LYMPHOSARCOMAS

by

Carl Krebs, Hans Christian Rask-Nielsen and Aage Wagner

In a former article we described some tumor-like, lymphoid growths occurring in white mice and in many points exactly resembling what, in the literature, are generally termed lymphosarcomas. Whether they are true sarcomas — or whether, indeed, they are tumors at all, in the true meaning of that word — is the subject of much discussion; in the last resort it depends on how one defines the word «tumor». In many ways, the growths described resemble the lymphosarcomas occurring in man, though the latter seem capable of greater variation than the tumors we have observed in our animals, both as regards the histological structure of the growth itself and as regards the accompanying changes in the organs. In many cases no differentiation is possible, however; for which reason we are most inclined to believe that what is called lymphosarcoma in man, and the growths observed in our mice, are really the same disease.

The tumors we have found belong rather to the type of large-celled lymphosarcomas, and should perhaps rather be called lymphoblastomas. In order not to be too definite, we have called the disease: *lymphomatosis infiltrans leucemica et aleucemica*; and it is probably a question, after all, whether that same designation ought not to be introduced for similar affections in the pathology of man.

It is a well known fact that these tumors, in man, are relatively easily influenced by irradiation with roentgen; quite independently, it may be said, of their situation. We do not in them find the great differences, as regards radiosensibility, which are noticed in the true sarcomas and carcinomas, and which, in the case of the latter, are probably due, at least partly, to differences in the capacity of the normal tissues for destroying cancer cells. A long line of experiments on mice have proved that irradiation of the soil in which a malignant tumor is growing will do more toward the destruction of the tumor tissue than any direct ir-

radiation of the latter (FRANKL and KIMBALL; MURPHY, HUSSEY, NAKAHARA and STURM; MURPHY, MAISIN and STURM; LIU, STURM and MURPHY; RUSS and SCOTT; KOK, BECK and ENGEL; KREBS). A general survey of this whole question is to be found in KREBS's treatise: »The effect of Roentgen Irradiation on the Interrelation between malignant Tumors and their Hosts».

The fact that the lymphosarcomas appear at least to be invariably radiosensitive, while the other malignant tumors vary in that respect, taken together with the results of the experimental investigations just alluded to, naturally raises the question whether the disappearance of the lymphosarcomas after irradiation with roentgen may possibly be due to their cells being killed outright by doses so relatively small as those that can safely be used therapeutically on humans; or, in other words, whether they are more highly radiosensitive than other tumor cells. That is the question which we have tried to solve in the present paper.

Irradiation of malignant tumors *in vitro* has, in the course of time, occupied a great many investigators. The sum of their experiences is that the ordinary therapeutical doses not only fail to kill the tumor cells directly, but do not even have an inhibitory effect on their growth when subsequently implanted. Some of the earliest experiments in that line were made by CLUNET, who used a highly virulent polymorphocellular sarcoma and showed that the latter was not killed even by 6 erythema doses. WEDD and RUSS showed that no dose smaller than about 5 erythema doses would kill a mouse carcinoma. WOOD and PRIME have worked with a fast-growing large-celled sarcoma and a medullary carcinoma mammæ, the lethal dose for both of which they found to lie between 4 and 6 erythema doses, irrespectively of whether they were irradiated in a Petri dish or growing, in tissue culture. KEYSER showed that a very malignant carcinosarcoma from the jaw of a mouse was not killed by irradiation *in vitro* with 2 erythema doses. WETZEL irradiated a giant-cell sarcoma which, when transplanted under ordinary circumstances, »took» in 100 per cent of cases, but — with exposures not exceeding 2 erythema doses — could not prevent the tumor from taking. RUSS — partly alone, partly in collaboration with SCOTT — has shown that the lethal dose was about the same for five different tumors from rats and mice — namely, about 5 erythema doses. NAKAHARA showed that Bashford's carcinoma no. 63 was uninfluenced by irradiation *in vitro* with 1 erythema dose. KOK and VORLAENDER failed to kill a very malignant mouse carcinoma with 9 erythema doses, and KREBS failed to produce any effect on a pavement epithelial-cell carcinoma with 1 erythema dose. KREBS has since made a long series of experiments with a carcinoma whose take percentage was about 60, and with a po-

lymphocellular sarcoma, the take percentage of which was about 95. The lethal dose for those two tumors proved to be exactly the same; namely, fully 6 erythema doses. At the same time it was shown that, altogether, the growth of the tumors after implantation remained uninfluenced by exposures less than 2 erythema doses, and that any inhibitory effect only began with 3 doses.

The experiments we have carried out with irradiation of our lymphosarcoma *in vitro* were made with the same apparatus, and using the same technic, as described by KREBS in his treatise just referred to, where details may be found. The tumor tissue was removed under conditions of absolute sterility, and were irradiated in a Petri dish immediately after removal. The implantation was made subcutaneously, in the thorax, by means of lumbar cannulae; only one piece being implanted into each animal. The control animals were always inoculated last. The irradiation was done through 2 mm. of aluminium; distance, 23 cm. As the tumor used takes only in previously irradiated animals, such were, of course, employed, also in these experiments. Four series of experiments were made, of irradiation of tumor tissue *in vitro*, with subsequent implantation. The results will be seen from the following tables:

Experiment I (Feb. 6th, 1929).

	Number of animals:	Number of takes:
Implantation of non-irradiated tumor tissue	20	12
Impl. of tumor tissue irrad. with 5 erythema doses	15	0
" " " " " " 10 " "	15	0
" " " " " " 15 " "	15	0

Experiment II (April 15th, 1929).

	Number of animals:	Number of takes:
Implantation of non-irradiated tumor tissue	50	18
Impl. of tumor tissue irrad. with 1.5 erythema dose	40	3
" " " " " " 3 erythema doses	40	0

Experiment III (May 4th, 1929).

	Number of animals:	Number of takes:
Implantation of non-irradiated tumor tissue	50	17
Impl. of tumor tissue irrad. with 1 erythema dose	50	6 (3 of which eventually disappeared)
" " " " " " 2 erythema doses	30	0

From the result of these experiments we believe ourselves justified in concluding that the lethal dose for lymphosarcoma tissue *in vitro* lies in the neighborhood of — or perhaps a little below — 2 erythema doses; that is, considerably lower than the lethal dose for all other tumors hitherto tested in that respect.

The results also speak very strongly against the assumption of a bacterial origin of the disease; always presupposing that the invariable presence of a possible virus — as in the case of Rous's sarcoma — can be taken for granted.

We know that all bacteria are very resistant to roentgen; and the same is the case, at least, with the virus which produces Rous's sarcoma, as well as with the virus of smallpox. The radiosensibility of Rous's sarcoma has been tested both by ROUS himself and by RUSS and SCOTT. Their experiments showed that 25 erythema doses caused no inhibition to the growth of Rous's sarcoma, and that not even an exposure three times as strong — that is, 75 erythema doses — prevented the ultrafiltrate from producing tumor. The radiosensibility of smallpox virus has been the subject of investigations by L. JUUL and KREBS, the results of which have not yet been published. The vaccine was irradiated with from 20 to 115 erythema doses, and was then used for the vaccination of 275 children, these being vaccinated with non-irradiated vaccine on the left arm, and with irradiated vaccine on the right. The result was an equal number of takes on both arms, and it was impossible to detect any difference in the size of the takes.

ZOLKEVIC has irradiated *bacterium violaceo-crystallinum*, *bacillus typhi*, *b. coli*, *b. Gaertneri* and *vibrio cholerae*, besides several other, asporous species, and found that all these developed involution forms when exposed to at least 2 erythema doses; while others, like *b. pyocaneus*, for instance, only did so when subjected to more than 60 doses. None of the species here named were killed by the doses mentioned.

KLOEVEKORN has experimented with staphylococci and colibacilli, and has shown that none of these were killed by exposure to 120 S.-N. In his paper, he reviews a great number of earlier experiments made, by other investigators, with irradiation of bacteria; in all of which it was found that it requires very large doses to kill the latter, or even to retard their growth. In every case, more than 2 erythema doses were required.

TRILLAT, who uses very soft rays, succeeded in killing cultures of *b. prodigiosus* in from 1 to 2 hours. As far as one can see, his results were obtained with more than 50 doses.

GAERTNER has killed *b. coli* with about 40 doses of very soft radiation, while, with the same dose, he failed to kill staphylococci. It seems that it required less to kill *b. pyocaneus*; though, at any rate, more than 15 doses.

RITTER and MOJE failed to produce any effect at all on tubercle bacilli with 40 erythema doses through 3 mm. of aluminum.

In our opinion, the results of all those experiments — which plainly show the great resistance of bacteria to roentgen — when taken in conjunc-

tion with the results of our irradiation- and cultivation tests, absolutely speak against the presumption of the disease in white mice, described by us, being due to a bacterium.

Beside the experiments with irradiation of lymphosarcoma tissue *in vitro*, we have undertaken a number of irradiations of tumor tissue *in situ* on live animals.

As the tumor tissue will only take in very strongly irradiated animals, we have, in those experiments, had to implant the tissue subsequently to be irradiated, in a locality where an additional irradiation would be well supported; that is, in a site where the rays would not have to pass through the interior organs. We chose, for that purpose, the hind legs, which give the additional advantage that the growth of the tumor becomes more spherical and more circumscribed than if the implantation were done on the trunk. We were thus able to delimit more accurately the field that had to be irradiated in order to reach all of the tumor tissue.

Though the implantation was thus made in the hind legs, a number of the animals died rather soon after being inoculated; nevertheless, the number surviving sufficed to prove an unquestionable effect of the irradiation applied. This was either 1 or 2 erythema doses, through 5 or 2 mm. of aluminum; distance, 23 cm. The irradiation was done from the back, the animal being fastened, with legs extended, to a board during the operation. The size of the field was 1.5×1.5 cm. In a few instances, where the tumor to be irradiated was exceptionally large, we had to extend the limits of the field somewhat, in order to be sure of getting all of the tumor tissue irradiated. The rest of the animal's body was shielded with 2 mm. of lead.

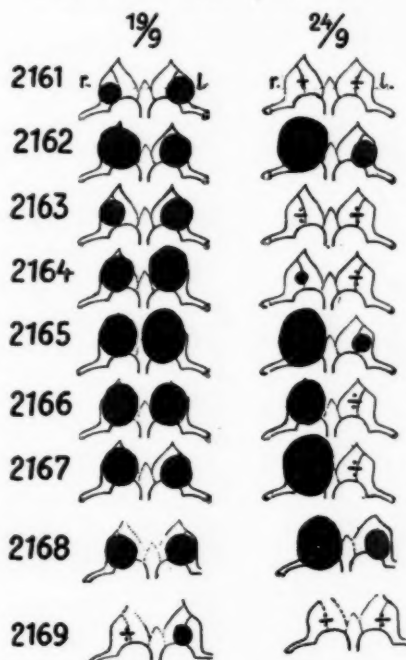
In the first two of these experiments (Exp. V and VI) there were tumors both on the right and the left hind leg, except in 6 of the mice. In those cases we, as a rule, chose the largest of them for irradiation; but in the diagrams we have, for the sake of easier survey, drawn them, irrespectively of this, as if they had all been situated on the same side. In these two experiments, the tumor on the non-irradiated side then serves as control for the other. In Exp. VI we have furthermore, for the sake of comparing the effects, irradiated a number of animals in which Krebs' sarcoma had been implanted and had taken.

The first therapeutic experiment (Exp. V) comprised 10 animals. They were irradiated, over a field of 1.5×1.5 cm., with 1 erythema dose through 5 mm. of aluminum; distance, 23 cm. One of the animals (no. 2170) died on the day following the local irradiation, and has therefore been omitted from the diagram. As the latter shows, the irradiated tumor has, in a week's time, disappeared entirely in 6 animals (nos.

2161, 2163, 2164, 2166, 2167, 2169), and has diminished considerably in 3 (nos. 2162, 2165, 2168). In the latter, there was no further diminishing of the tumor during the time -- up to four weeks -- that the animals lived after Sept. 24th.

On the non-irradiated side, the tumor increased in size in 4 of the animals (nos. 2162, 2165, 2167, 2168), remained unchanged in 1 (no. 2166), diminished in 1 (no. 2164), and disappeared completely in 2 (nos. 2161, 2163). The disappearance or diminishing of some of the tumors here is due partly to the natural tendency of tumors to recede, and perhaps also to secondary radiation from the irradiated neighborhood.

Experiment V (Sept. 19th, 1929).



Left side irradiated with 1 erythema dose through 5 mm. of aluminum; right side: control.

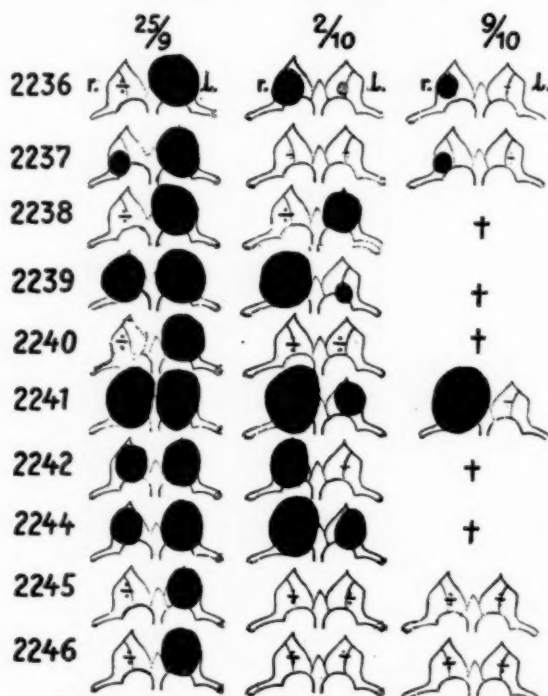
In Exp. VI, 11 mice were irradiated with 2 erythema doses through 5 mm. of aluminum; distance, 23 cm. The field was 1.5×1.5 cm.; in a few instances 2×2 cm. Only in half of these animals was there tumor in both sides. One animal (no. 2243) died on the day following irradiation, and is therefore not counted. In 5 (nos. 2237, 2240, 2242, 2245, 2246)

the irradiated tumor disappeared completely within a week; in the others (nos. 2236, 2238, 2239, 2241, 2244) they diminished considerably. One of these (no. 2238) died three days after being irradiated, and already then there was a distinct dwindling of the tumor; in two others (nos. 2236 and 2241) the tumor disappeared completely in the course of the week following.

In one of the 5 animals with tumor in both hind legs (no. 2237) the one on the non-irradiated side disappeared, but recurred, and in a week grew again to nearly its original size. In the other four (nos. 2239, 2241, 2242, 2244) the tumor grew quite considerably. No. 2236, at the beginning of the experiment had no tumor in the left hind leg; but a week later it had a tumor the size of a hazel-nut, which later again receded somewhat.

Simultaneously with this experiment, 5 other mice, in which inoculation with Krebs's tar sarcoma had produced tumors ranging in sizes

Experiment VI (Sept. 25th, 1929).



Left side irradiated with 2 erythema doses through 5 mm. of aluminum; right side: control.

Control to Experiment VI (Sept. 25th, 1929).

	$\frac{25}{9}$	$\frac{9}{10}$	$\frac{24}{10}$
2248	●	•	•
2249	●●	●●	●●
2250	●	●	●
2251	●	●	●
2252	●●	●	+

Irradiation of Krebs's sarcoma *in situ* with 2 erythema doses through 5 mm. of aluminum.

Experiment VII (Oct. 12th, 1929).

IRRADIATED		CONTROL	
$\frac{12}{10}$	$\frac{18}{10}$	$\frac{12}{10}$	$\frac{18}{10}$
2370	•	2314	•
2371	•	2315	•
2572	•	2316	•
2573	•	2317	•
2374	•	2324	•
2375	•	2525	•
2382	•	2327	•
2383	•	2328	•
2384	•	2329	•

Lymphosarcoma irradiated *in situ* with 1 erythema dose through 2 mm. of aluminum.

from that of a pea to that of a hazel-nut, were irradiated with 2 erythema doses through 5 mm. of aluminum; distance, 23 cm.; field, 1.5×1.5 cm. In one of them (no. 2248) the tumor diminished; in all the others it continued to increase in size until the death of the animal.

The animals in the two following experiments had tumor in one side only. Exp. VII comprised 10 irradiated, and 10 control animals. The irradiated ones were given 1 erythema dose through 2 mm. of aluminum; distance, 23 cm. One of the control animals (no. 2326) died two days after the experiment was started, and is therefore counted out. The irradiated tumor disappeared after 1 week in one of the animals (no. 2374), and after 2 weeks in two of the others (nos. 2384 and 2385). In two (nos. 2370 and 2371) it remained unchanged; in one (no. 2382) it increased in size. In all the control animals, the tumor grew considerably.

Experiment VIII (Oct. 12th, 1929).

IRRADIATED			CONTROL		
	$\frac{14}{10}$	$\frac{22}{10}$		$\frac{14}{10}$	$\frac{22}{10}$
2311	●	●	2376	●	●
2312	●	÷	2377	●	●
2313	●	÷	2378	●	●
2318	●	●	2379	●	●
2319	●	●	2381	●	●
2322	●	÷	2386	●	●
2323	●	•	2387	●	●

Lymphosarcoma irradiated *in situ* with 2 erythema doses through 2 mm. of aluminum.

Finally, in Exp. VIII, 10 mice with tumor were irradiated; but, of those, three died 1 or 2 days after, and were left out. Also, in consequence, only 7 mice were used for control. The seven test animals were given 2 erythema doses through 2 mm. of aluminum; distance 23 cm. In three of them (nos. 2312, 2313, 2322) the tumor disappeared, in three others (nos. 2318, 2319, 2323) it diminished, in one (no. 2311) it grew larger. In all the control animals, the tumor grew very considerably.

The results of these experiments show that large lymphosarcomas can be made in some instances to disappear, in others to diminish, by irradiation with from 1 to 2 erythema doses of roentgen. They do not prove, but point to the conclusion, that 2 erythema doses suffice to make those tumors recede entirely, when the dose is given through 5 mm. of aluminum.

By irradiation *in vitro*, no takes were registered after exposure of the tumor tissue to 2 erythema doses through 2 mm. of aluminum. The results of the therapeutical experiments would, thus, seem to indicate that the tumors irradiated *in vitro* are not killed by that dose, but are only weakened to an extent that makes them unable to overcome the resistance of the organism.

The experiments nicely supplement those others that have previously been made, of irradiation *in vitro* with subsequent implantation. With regard to the tumors with which the latter were made, it is impossible to say positively whether they were killed or only weakened by such irradiation; and the strong exposures necessary to that effect — of from 4 to 6 erythema doses — cannot be applied on tumors *in situ*, as they would either kill many of the animals or produce burns that would make it difficult to form any reliable estimate of the results.

From the experiments with lymphosarcoma here described, it is perhaps permissible to draw the conclusion that the smallest dose of roentgen which will prevent a tumor tissue irradiated in vitro from taking does not kill that tissue, but weakens it to such an extent as to make it unable to overcome the natural resistance of the organism.

SUMMARY

By irradiation of lymphosarcoma tissue *in vitro* from white mice it was found that such tissue, when subsequently implanted, did not take when the amount of roentgen applied had been 2 erythema doses; and that the percentage of takes was considerably reduced when 1 or 1.5 erythema dose had been used.

By irradiation *in situ*, on live animals, of lymphosarcomas in sizes ranging from that of a pea to that of a walnut it was found that 1 and 2 erythema doses often had a considerable inhibitory effect on the growth of such tumors, and that, in many cases, the tumor disappeared completely. From the fact that the 2 erythema doses do not always produce such complete disappearance, the authors con-

clude that the effect of the irradiation, on the tumor tissue *in vitro*, is not absolutely lethal, but only sufficiently inhibitory to prevent it, when subsequently implanted, from overcoming the natural resistance of the organism.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei Bestrahlung von Lymphosarkomgewebe weisser Mäuse *in vitro* wurde gefunden, dass solches, nachher zu Implantation verwendetes Gewebe gar nicht Boden fasste, wenn die angewendete Röntgenmenge 2 Erythemdosen betragen hatte, und nur in einer beträchtlich reduzierten Prozentzahl, wenn 1 oder $1\frac{1}{2}$ Erythemdosen angewendet worden waren.

Durch Bestrahlung von erbsen- — walnussgrossen Lymphosarkomen *in situ* bei lebenden Tieren fand man, dass 1 und 2 Erythemdose oft einen beträchtlichen hemmenden Einfluss auf das Wachstum solcher Tumoren hatten, und dass der Tumor in vielen Fällen vollständig verschwand. Aus dem Umstande, dass 2 Erythemdosen nicht immer ein solches vollständiges Verschwinden bewirken, schliessen die Verfasser, dass der Effekt der Bestrahlung auf das Tumorgewebe *in vitro* nicht absolut letal, sondern nur genügend hemmend wirkt, um ihm bei späterer Implantation die Überwindung der natürlichen Widerstandskraft des Organismus unmöglich zu machen.

RÉSUMÉ

A l'irradiation *in vitro* de tissu lymphosarcomateux provenant de souris blanches, les auteurs ont constaté que, lorsqu'on greffe ultérieurement ce tissu, il ne prend pas lorsque la quantité de rayons Roentgen appliqués a atteint la dose érythémateuse 2; le pourcentage des prises de la greffe est en outre notablement diminué lorsqu'on a appliqué les doses érythémateuses 1 ou 1.5.

L'irradiation *in situ*, sur l'animal vivant, de lymphosarcomes de dimensions variant entre un pois et une noix, a permis de constater que les doses érythémateuses 1 et 2 provoquaient une inhibition notable de l'accroissement de ces tumeurs et même, dans certains cas, la disparition complète de la tumeur. Du fait que la dose érythémateuse 2 ne provoque pas d'une façon constante la disparition de la tumeur, les auteurs concluent que l'effet de l'irradiation sur le tissu néoplasique *in vitro* n'est pas absolument mortel, mais qu'il est suffisamment inhibitif pour empêcher ce tissu, une fois greffé, de triompher de la résistance de l'organisme.

LITERATURE

- BECK, A. & ENGEL, D.: Strahlentherapie. Bd. 26, 1927, p. 729.
 CLUNET, J.: Recherches expérimentales sur les tumeurs malignes. Paris 1910.
 CLUNET, J.: Le Journ. Méd. Franç. Vol. 4, 1911, p. 443.
 CLUNET, J. & MARIE, P. L.: Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. Bd. 16, 1910
 —11, p. 466.
 FRANKL, O. & KIMBALL, C. P.: Wien. klin. Wochenschr. Bd. 2, 1914, p. 1448.

- GÄRTNER, O.: Strahlentherapie. Bd. 22, 1926, p. 327.
- JUUL, J.: Experimental studies on roentgen treatment of malignant tumors. Acta Rad. Suppl. IX. 1929.
- KEYSSER, FR.: Münch. med. Wochenschr. Bd. 1, 1921, p. 5.
- KEYSSER, FR.: Ibidem. Bd. 1, 1921, p. 543.
- KLÖVEKORN, G. H.: Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. Bd. 35, 1926, p. 102.
- KLÖVEKORN, G. H.: Strahlentherapie, Bd. 20, 1925, p. 354.
- KLÖVEKORN, G. H. & GÄRTNER, C.: Strahlentherapie, Bd. 23, 1926, p. 148.
- KOK, FR.: Strahlentherapie, Bd. 17, 1919, p. 134.
- KOK, FR. & VORLÄNDER, K.: Ibidem. Bd. 14, 1923, p. 31.
- KOK, FR. & VORLÄNDER, K.: Ibidem. Bd. 15, 1923, p. 561.
- KREBS, C.: Acta Rad. Vol. 7, 1926, p. 91.
- KREBS, C.: The effect of roentgen irradiation on the interrelation between malignant tumors and their hosts. Act. Rad. Suppl. VIII. 1929.
- KREBS, C., RASK-NIELSEN, H. CHR. & WAGNER, AA.: Hospitalstidende, Nr. 5, 1930, p. 111.
- KREBS, C., RASK-NIELSEN, H. CHR. & WAGNER, AA.: The origin of lymphosarcomatosis and its relation to other forms of leucosis in white mice. Act. Rad. Suppl. X. 1930.
- LIU, J. H., STURM, E. & MURPHY, J. B.: The Journ. of Exp. Med. Vol. 35, 1922, p. 487.
- MOJE, O.: Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung der Röntgenstrahlen auf Tuberkelbacillen und tuberkulöses Gewebe. Diss. Hamburg 1922.
- MURPHY, J. B.: The Americ. Journ. of Roentgeno. a. Radium Therapy. Vol. II, 1924, p. 544.
- MURPHY, J. B., HUSSEY, R. G., NAKAHARA, W. & STURM, E.: The Journ. of Exp. Med. Vol. 33, 1921, p. 299.
- MURPHY, J. B., MAISIN, J. & STURM, E.: Ibidem. Vol. 38, 1923, p. 645.
- NAKAHARA, W.: Ibidem. Vol. 38, 1923, p. 309.
- RITTER, H. & MOJE, O.: Strahlentherapie, Bd. 15, 1923, p. 283.
- ROUS, P.: The Journ. of exp. med. Vol. XVIII, 1913, p. 416.
- RUSS, S.: Proc. of the royal Soc. of London. Series B. Vol. 95, 1923, p. 131.
- RUSS, S.: The Brit. Journ. of Radiol. Vol. 39, 1924, p. 275.
- RUSS, S. & SCOTT, GL.: Ibidem. Vol. 2, 1926, p. 375.
- RUSS, S. & SCOTT, GL.: Ibidem. Vol. 1, 1927, p. 815.
- TRILLAT, JEAN-JACQUES: Cpt. rend. hebdom. des séances de l'acad. des reumes. Bd. 183, 1926, p. 614.
- WEDD, B. H. & RUSS, S.: The Journ. of Path. and Bact. Vol. 17, 1912—13, p. 1.
- WOOD, F. C. & PRIME, FR.: The Journ. of the Am. med. Assoc. Vol. 74, 1920, p. 308.
- WOOD, F. C. & PRIME, FR.: Strahlentherapie, Bd. 13, 1922, p. 628.
- ZOLKEVIC, A.: Centralbl. d. ges. Radiologie. Bd. 1, 1926, p. 712.
- ZOLKEVIC, A.: Ibidem, Bd. 1, 1926, p. 834.



EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE INTRAIVENÖSE PYELOGRAPHIE BEI PATHOLOGISCHEN ZUSTÄNDEN DER NIERE

von

Dr. med. *Gerhard Gabriel*

(Tabulae XXIII—XXIV)

Nachdem die von einer Reihe von Untersuchern, wie v. LICHTENBERG und VOELKER, ROWNTREE, ROSENSTEIN, VOLKMANN und anderen unternommenen Versuche zur Darstellung der Harnwege von oben her zu einem praktischen Erfolg nicht geführt hatten, gelang es ROSENO durch Kuppelung des Kontrastmittels an eine Gleitschiene nach intravenöser Injektion des Mittels brauchbare Bilder zu erhalten. Dem Kontrastmittel selbst hafteten noch einige Gefahrmomente an. Einen wesentlichen Fortschritt bedeutet die Einführung des Uroselectan als Kontrastmittel, welches sich als fast unschädlich erweist. Über das Mittel selbst berichtet zuerst SWICK, über seine klinische Anwendung und Ausbeute v. LICHTENBERG. Inzwischen hat sich die Literatur über die intravenöse Pyelographie wesentlich vermehrt. Wie bei jeder neuen Methode ist man zunächst auf die empirischen Erfahrungen angewiesen, aus welchen man die Gefahren der Methode, ihre Anwendungsmöglichkeit, ihre Versager und durch pathologische Zustände des Organes bedingte Abweichungen kennen lernen muss. v. LICHTENBERG konnte schon frühzeitig über seine Erfahrungen an klinischem Material berichten und die empirisch gewonnenen Resultate z. T. durch Operation, z. T. durch Sektion bestätigen. Ausserdem liegen inzwischen auch Untersuchungen über die Ausscheidung des Mittels vor, so von HECKENBACH, welche zur Klärung der Frage der Brauchbarkeit der Methode als Funktionsprüfung der Niere unternommen wurden. Es handelt sich bei der Darstellung der Harnwege um eine reine Ausscheidungsmethode. Die Möglichkeit des Nachweises des Jod oder Uroselectan im Urin als Funktionsprüfung der Niere ergibt keine unbedingt zuverlässigen Resultate.

Um für die Deutung der beim Menschen gewonnenen normalen und abweichenden Bilder eindeutige Grundlagen zu schaffen, habe ich versucht, im Tierversuch festzustellen, durch welche anatomischen Verände-

rungen an der Niere und ihrer Umgebung die normale Darstellung des Harnapparates gestört werden kann.

Zu den Versuchen wurden Kaninchen benutzt. Die Uroselectanlösung wurde in die Ohrvene eingespritzt. Da es sich um eine reine Ausschwemmungsmethode handelt, kann man kurz nach der Injektion unter der Durchleuchtung das Überflutungsbild der Harnorgane beobachten, im Bilde festhalten und die Ausscheidung durch Serienaufnahmen verfolgen. Beim Kaninchen werden beide Nierenschatten, auch im Durchleuchtungsbild, sehr gut sichtbar, bis die Ausscheidung in die Blase beendet ist. Da meist sofort nach dem Einspritzen eine starke diuretische Wirkung einsetzt und die Blase entleert wird, empfiehlt es sich, den Blasenaustritt zu komprimieren. Bei der unveränderten Niere werden beide Nieren, wie in häufigen Versuchen festgestellt wurde, sichtbar. Das Bild zeigt ausser den Nierenschatten eine gute Darstellung der Nierenbecken, der Ureteren und der Blase (Bild 1). Durch operative Eingriffe und Bestrahlungen wurde nun versucht, pathologische Zustände zu schaffen, wie wir sie auch in der menschlichen Pathologie antreffen. Die Operationen und Bestrahlungen wurden an der leichter zugänglichen tiefstehenden linken Niere vorgenommen, um das Nierengewebe selbst, seine Funktion und Umgebung zu schädigen. Für die Operation wurde ein kurzer Chloraethylrausch durchgeführt, da die Urethannarkose schon Schädigungen am Nierengewebe schaffen kann.

Es wurde zunächst der Einfluss der Verlegung des Ureters auf die Darstellbarkeit der Harnwege untersucht. Zu diesem Zweck wurde der Ureter der linken Seite freigelegt und temporär unterbunden. Es zeigte sich natürlich eine bessere Darstellbarkeit des Nierenbeckens, da sich die Kontrastflüssigkeit im Nierenbecken anstauen kann. Da es sich um ein Überflutungsbild handelt, ergeben die normalen Harnwege die schlechtesten Bilder. Diese werden wesentlich verbessert durch Kompression des Ureterteiles, wie sie besonders von ZIEGLER gefordert wird. Die schönen Bilder von SCHUMACHER bei Graviden sind z. T. dadurch bedingt, dass der untere Ureterteil in der Gravidität komprimiert wird. Dauerte der vollkommene Abschluss eines Ureters längere Zeit an, so kam nach 8 Tagen kein Füllungsbild auf der unterbundenen Seite mehr zustande. In einem anderen Falle wurde durch Unterbindung des Ureters nach 14 Tagen eine fast apfelgrosse Pyonephrose mit multiplen Abscessen in dem Nierenparenchym erreicht (Bild 2a). Im Röntgenbilde (Bild 2b) fehlt die Füllung des Nierenbeckens, während das rechte Nierenbecken und Ureter gut zur Darstellung kommen.

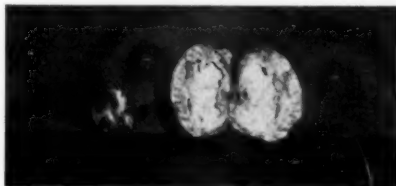


Fig. 2 a.

Beim paranephritischen Abscess liess sich eine Darstellung der Harnwege erreichen, so lange nicht die Eiterung wesentlich auf das Nierenparenchym übergreifen hatte.

Zwecks Störung der Zirkulation und Einwirkung auf das Nierenparenchym wurde die linke Niere eines Kaninchens intermittierend mit einer Gesamtdosis von 2400 R bestrahlt. Die durch die Bestrahlung der Niere zu erreichenden Befunde an den Gefässen und dem Parenchym sind von mir eingehend in der Strahlentherapie Bd. 22 beschrieben. In diesem Falle wurde erreicht, in einzelnen Bezirken eine starke Dilatation der zuführenden Gefässe und Blutüberfüllung der Glomeruli, welche den Kapselraum vollkommen ausfüllen. In einer Anzahl von Kapselräumen liegen rote Blutkörperchen ausserhalb der Schlingen, welche z. T. komprimiert sind. Die Epithelien der Nierenkanäle zeigen z. T. mangelhafte Kernzeichnung, z. T. Degeneration des Protoplasma.

Das Bild 3 zeigt die gute Darstellung beider Nieren, Nierenbecken und Ureteren. Nach 3 Wochen tritt die linke Niere schon etwas später in Erscheinung. Das Bild 4 zeigt die rechte Niere bereits verschwunden, den rechten Ureter noch teilweise und die Blase von der rechten Niere her schon vollkommen gefüllt. Die linke Niere tritt gerade in Erscheinung, der Ureter füllt sich.

Bei Unterbindung der Nierenarterie und sofort angeschlossener Injektion des Kontrastmittels fehlt die Füllung der Harnwege auf der unterbundenen Seite. Nachdem die Unterbindung 14 Tage gelegen hatte, zeigt das Bild 5 auf der linken Seite die Darstellung einer Randzone der Niere, welche höchstwahrscheinlich durch Zufluss von den Kapselgefässen her bedingt ist.

Die Unterbindung der Nierenvene und sofort angeschlossene Kontrastdarstellung zeigt ein gutes Bild der Harnwege. Nachdem die Unterbindung der Vene 3 Wochen gedauert hatte, wurde das Kontrastmittel durch die rechte Niere (Bild 6) schnell ausgeschieden und füllte die Blase. Die linke unterbundene Niere speicherte das Kontrastmittel sehr lange, ohne dass es in der Mehrzahl der Bilder zu einer Füllung des Nierenbeckens und Ureters kam. Das histologische Bild der exstirpierten Niere bot das Bild der Stauungsniere. Die Gefässe sind stark mit Blut überfüllt, die Epithelien sind fettig degeneriert.

Die bei den experimentellen Untersuchungen am Tier erhobenen Befunde stehen in Analogie zu den bisher am Menschen empirisch festgelegten und können, meiner Meinung nach, zur Erklärung pathologischer Bilder beim Menschen herangezogen werden. Die normal-relativ-schnelle Ausscheidung des Kontrastmittels wird verzögert durch eine temporäre Kompression der Ureteren, wodurch ein besseres Füllungsbild zu erreichen ist. Diese Erfahrungen hat man sich schon in der Aufnahmetechnik beim Menschen zu Nutze gemacht. Jede Verlegung der Passage vom

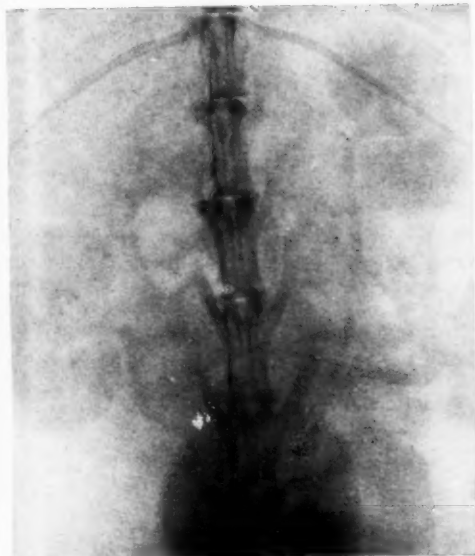


Fig. 1.



Fig. 2 b.



Fig. 3.

l

r



Fig. 4.



Fig. 6.

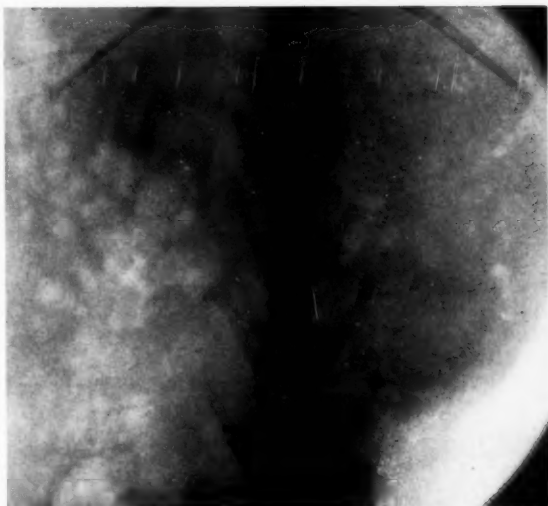


Fig. 5.

N
lic
dr
ge
tic
H
E
m
b
w

m
ei
cl
Z
w
fe
d
d
g
lu
a
s
s
s
Z
l
m
h
v
d

v
g
l
c
c
f
l
s

Nierenbecken zur Blase, mag sie innerhalb oder ausserhalb der Ureteren liegen, führt zu einer Stauung im Nierenbecken, Erhöhung des Innendruckes und längerer Füllung des Nierenbeckens. Nach den Untersuchungen amerikanischer Autoren und auch von WUELLENWEBER ist die Funktion der Niere, besonders beim Kaninchen, wesentlich abhängig von der Höhe des Innendruckes und kommt beim Kaninchen sehr frühzeitig zum Erliegen. Einen wesentlichen Faktor für die Ausscheidung des Kontrastmittels, bilden, wie auch v. LICHTENBERG für die menschliche Niere schon betont, eitrige Prozesse im Nierenparenchym und auch im Nierenbecken, welche eine Füllung der Harnwege verhindern können.

Notwendig für eine normale Darstellung der Harnwege ist ein normal funktionierendes Nierenparenchym und ein intaktes Gefässsystem. Ist eine dieser Komponenten verändert, so erhält man von der Norm abweichende Ausscheidungsbilder. Bei akuter Unterbrechung des arteriellen Zuflusses, wie wir ihn auch bei der reflektorischen Anurie und bis zu gewissem Sinne bei der akuten Glomerulonephritis beim Menschen finden, fehlt die Ausscheidung des Kontrastmittels und damit die Darstellung der Harnwege. Bei der reflektorischen Anurie ist daran zu denken, dass diese bei sonst intakter Niere durch ein ausserhalb des Urogenitalapparates gelegenes Moment ausgelöst sein kann. Bei Wiederholung der Darstellung nach einiger Zeit wird man eine gute Ausscheidung finden. Eine akute Verlegung der Nierenvene führt nicht zu einer Störung der Ausscheidung. Durch die chronische Stauungsniere wird die Kontrastflüssigkeit sehr lange gespeichert, sodass, wenigstens beim Tier, eine Darstellung der Harnwege nicht zustande kommen kann. Bei Störung der Zirkulation und Schädigung des Nierengewebes, wie man es durch die Röntgenbestrahlung erreicht, wird die Ausscheidung verzögert. Sie ist natürlich abhängig von der Grösse der gesetzten Veränderungen. Dieselben Überlegungen sind auch zu machen bei Tumoren der Niere, bei welchen die Darstellbarkeit der Harnwege abhängig ist von der Menge des secernierenden Parenchyms.

ZUSAMMENFASSUNG

Zum Studium der Darstellbarkeit der Harnwege bei intravenöser Injektion von Uroselectan wurden beim Kaninchen durch Bestrahlung und operative Eingriffe pathologische Veränderungen gesetzt, wie sie auch beim Menschen vorkommen. Es zeigte sich eine Verzögerung der Ausscheidung und Darstellbarkeit der Harnwege durch das Kontrastmittel bei Ausfall von Nierengewebe und bei entzündlichen Vorgängen in der Niere und im Nierenbecken. Die Ausscheidung fehlte bei der akuten Verlegung der Nierenarterie, bei der Stauungsniere und bei hochgradiger Pyonephrose mit gleichzeitiger Verlegung des Ureters. Die vorübergehende Drosselung des Ureters schafft gute Bilder des Nierenbeckens.

SUMMARY

In order to study the value of intravenous injection of Uroselectan as a means of making the urinary passages visible for roentgenological examination, pathological changes similar to those occurring in man were produced in young rabbits, by irradiation and operative intervention. It was found that in cases of destruction of the kidney tissue, and of inflammatory processes either in the kidney itself or in the renal pelvis, the contrast fluid brought out the passages more slowly and less distinctly; and in cases of obstruction of the renal artery or of the kidney itself, and in cases of pronounced pyonephrosis with simultaneous obstruction of the ureter, the contrast effect failed entirely. By temporary closing of the ureter good pictures of the renal pelvis are obtained.

RÉSUMÉ

Dans le but d'étudier la détection des voies urinaires au moyen d'injections intra-veineuses d'urosélectan, on a déterminé chez de jeunes lapins, par irradiation ou par diverses interventions, des modifications pathologiques qui se rencontrent également chez l'homme. On a ainsi constaté un retard dans la différenciation et dans la détection des voies urinaires par moyens de contraste dans les cas où le tissu rénal était détruit ou dans les cas de processus inflammatoire du rein ou du bassinet. La différenciation faisait défaut dans les déplacements aigus des artères rénales, dans les reins de stase et dans les pyonéphroses marquées, avec déplacement concomitant des uretères. La compression passagère de l'uretère donnait une bonne image du bassinet rénal.

LITERATURE

1. v. LICHTENBERG, Kl. W. 1929. Nr 45.
2. ROSENO, Kl. W. 1929. Nr 25.
3. ROSENO & JEPKENS, Fortschr. Bd. 39, Hft. 5.
4. SCHUMACHER, Zbl. f. gynäk. Nr 24, 1930.
5. SWICK, Kl. W. 1929. Nr 45.
6. WUELLENWEBER, M. m. W. 1930. Nr 7.



DOSIMÉTRIE CURIETHÉRAPIQUE¹

par le

Dr Robert Coliez

Radiologiste des Hôpitaux de Paris

Chef des Travaux de Radiothérapie au Centre Anticancéreux de l'Hôpital Tenon

A. Insuffisance des notations habituellement employées

Quand on étudie avec soin dans les Bulletins des Sociétés Savantes les observations de guérison de cancers par les appareils de surface porteurs de tubes de radium, on constate avec plaisir que les observations sont prises avec soin, que la description des lésions est bien précisée, que de nombreuses lignes (ou pages) sont consacrées à la description de la forme histologique; on y donne également des détails précieux sur les quantités de radium employées, sur la forme des appareils, quelquefois aussi sur la filtration ainsi que sur les temps d'irradiation. Une seule chose manque on peut le dire à peu près toujours: *l'évaluation de la quantité de rayonnement gamma reçue par la lésion qui est restée guérie.*

Nous n'hésitons pas à dire que de telles observations, intéressantes en soi, sont au point de vue scientifique de nulle valeur puisque la plupart du temps, elles ne permettent pas au lecteur attentif d'avoir une idée seulement approximative de la quantité de rayonnement gamma reçue par les tissus malades, et qu'il se trouve par conséquent dans l'impossibilité absolue de se remettre à l'avenir dans les conditions mêmes qui ont déterminé la guérison.

L'expérience m'a montré qu'il était imprudent de demander à l'auteur des précisions plus grandes. Je l'ai fait pour de nombreuses observations parues dans certains journaux étrangers, sans obtenir de réponse valable. S'il s'agissait de chirurgiens la réponse était à peu près celle-ci: «j'ai mis des tubes et la lésion a guéri». S'il s'agissait de curiethérapeutes, on me répondait en millicuries-détruits, notation complètement inutilisable dans le cas qui nous occupe. Il est vrai que la plupart de ces

¹ Communication au Congrès de l'Avancement des Sciences. Alger. Avril 1930.

traitements étaient exécutés avec du radon ce qui dans le fond rendait toute évaluation correcte du dosage à peu près impossible.

Parfois cependant — il faut être juste — l'observateur tente un généreux effort, et digne de notre admiration; un besoin de précision se fait jour en lui; l'appareil moulé comportait dit-il (par exemple) 8 tubes de 10 mgr de Radium élément laissés en place pendant 8 jours (soit 192 heures). L'application a donc été de $10 \times 8 \times 192$ soit 15.360 milligrammes-heures. Comme la surface irradiée était de $10 \text{ cms} \times 10 \text{ cms} = 100 \text{ cm}^2$ l'application a été de 153 mgh. par cm^2 . Satisfait de cette haute précision donnée, l'observateur arrête en général là son effort.

Et cependant Messieurs, quel ne serait pas notre étonnement de radiologistes, si comme je le faisais remarquer déjà au *Congrès de l'Avancement des Sciences* de Bordeaux en 1923¹, je vous disais à propos d'une malade traitée par la roentgenthérapie profonde et à qui l'on aurait fait 8 champs de 2 heures chacun (soit 16 heures de traitement au total) sous une ampoule fonctionnant à 4 milliampères, qu'elle a reçu $16 \times 4 = 64$ milliampères-heures.

Il faut bien avouer que ne connaissant pas la disposition des champs, ni leurs dimensions, ni la distance focale vous ne seriez en rien renseigné sur la quantité de rayons X reçue par ma malade, et dans l'impossibilité absolue de savoir si la dose cutanée était forte ou faible, correcte ou incorrecte, si même cette dose était capable de déterminer un érythème léger ou une brûlure très grave. C'est là une comparaison que j'aime à répéter car elle correspond au fond au même genre d'imprécision. Or les curiethérapeutes qui évaluent encore — et ils sont légion — leurs appareils de surface en mgh et en mcd, commettent une erreur identique et qui nous paraît particulièrement dangereuse puisqu'il s'agit bien d'une fausse précision qui pourrait paraître présenter une valeur réelle.

Redire une fois de plus que les anciennes notations en milligrammes-heures et en millicuries-détruits sont dans l'évaluation des doses données par les appareils moulés et télécuriethérapiques de *nulle valeur* est maintenant un truisme sur lequel il est inutile de s'appesantir. Et cependant chaque jour nous lisons des observations qui emploient encore cette notation que je n'ai cessé de combattre avec mon ami LUCIEN MALLET depuis des années.

En curiethérapie de surface les appareils employés sont tellement différents quant à leur forme (convexe ou concave), — quant à leur distance focale (intervalle entre les tubes et la

¹ R. COLIEZ — Méthode graphique d'évaluation schématique de la répartition en profondeur du rayonnement gamma dans les applications curiethérapiques à foyers multiples. *Journal de Radiologie et d'Electrologie*. Octobre 1923 P. 461.

peau), — quant à leur disposition et à la teneur des tubes employés, que l'adoption d'une unité de mesure basée sur l'ionisation est absolument indispensable (exactement comme en roentgenthérapie) pour l'évaluation des temps d'application et des doses en profondeur ainsi que pour éviter tous les accidents de brûlure.

Prenons en effet quelques exemples très simples:

Premier cas: supposons tout d'abord deux appareils moulés A et B (fig. 1) chargés chacun de 3 tubes de 10 mgr Ra E laissés en place le même temps. Si ces appareils sont laissés 10 jours (soit 240 heures) sur un malade différent l'évaluation de leur notation en milligramme-heure est de $3 \times 10 \times 240 = 720$ mgh.

$$\text{ou bien } \frac{72 \times 3}{4} = 54 \text{ mcd.}^1$$

Or les mesures ionométriques montrent que le malade de l'appareil A peut avoir reçu de 8 à 15 fois plus de rayonnement à la peau que le malade B. Dans un cas comme dans l'autre l'observateur pourra dire vec un semblant de précision, j'ai donné(?) 54 millicuries-détruits. On voit le danger.

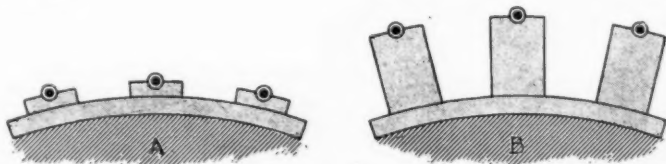


Fig. 1. *A temps d'application égal, la variation de la distance focale ne fait pas varier le nombre de milligrammes-heures ou de millicuries-détruits:* supposons deux appareils moulés A et B ne différant que par la distance des tubes à la peau et chargés chacun de 3 tubes de 10 mgr Ra E laissés en place le même temps. Lorsqu'on emploie la notation en mgh ou mcd ces deux applications sont désignées par le même nombre, soit $30 \times t$ mgh. Les doses reçues par la peau sont cependant si dissemblables que celle-ci peut recevoir dans le cas de l'appareil B dix fois moins de rayonnement gamma que dans le cas de l'appareil A (mesures ionométriques).

Deuxième cas: Prenons un autre cas (fig. 2) dans lequel nous aurons cette fois deux appareils moulés C et D comportant chacun le même nombre de tubes à la même distance focale *la forme de l'appareil étant seule différente*. Pour les mêmes raisons que précédemment l'opérateur qui évalue son application en mgh ou mcd donnera un chiffre identique, alors que la dose reçue en O peut varier de 1 à 5 c'est à dire de l'érythème faible à la brûlure profonde.

¹ Par application de la simple loi des trois quarts de Proust.

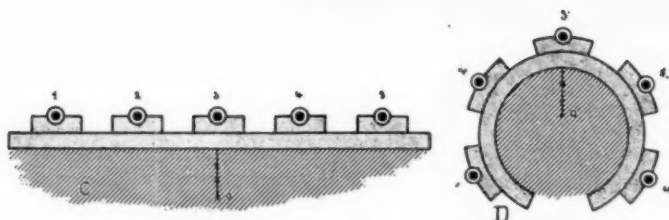


Fig. 2. *A temps d'application égal, la variation du rayon de courbure de l'appareil ne fait pas varier le nombre de mgh ou de mcd: supposons deux appareils moulés C et D portant chacun le même nombre de tubes à la même distance focale mais dont la forme diffère. Lorsqu'on emploie la notation en mgh ou mcd, ces deux applications sont désignées par le même chiffre de mgh ou de mcd. Les doses reçues dans la profondeur des tissus malades (à 3 cm par exemple en 0) sont cependant si dissemblables qu'elles peuvent varier de un à cinq environ (mesures ionomicro-métriques.)*

Troisième cas: Enfin examinons le cas analogue de la fig. 3 dans lequel deux appareils sont comparés qui ne diffèrent que par l'écartement des tubes (*distance interfocale*). Ici encore des doses réellement reçues par les tissus et pouvant varier de 1 à 3 et plus sont désignées par des chiffres identiques.

Une pareille imprécision nous a toujours paru constituer un grand danger, capable dans des mains inexpérimentées d'aboutir à des brûlures très importantes.

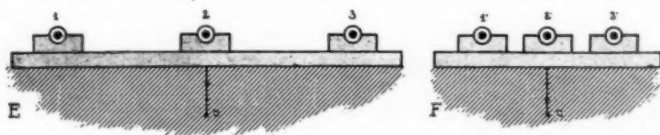


Fig. 3. *A temps d'application égal, la variation de la distance interfocale des tubes de l'appareil ne fait pas varier le nombre de mgh ou de mcd: supposons deux appareils E et F portant chacun un même nombre de tubes de radium à la même distance focale mais dont l'écartement des tubes (distance interfocale) diffère. Lorsqu'on emploie la notation en mgh ou en mcd ces deux applications sont désignées par le même chiffre de mgh ou de mcd. Les doses reçues en surface et en profondeur sont cependant si dissemblables qu'elles peuvent varier de un à trois environ (mesures ionomicro-métriques.)*

B. Choix d'une unité

Il est assez curieux de constater que tandis que dans tous les pays et en particulier en Allemagne et en Amérique la question du dosage ionométrique précis du rayonnement X a été pour la plupart des physiciens et des radiologistes une véritable passion ayant donné naissance à un nombre de travaux réellement considérables et à des discussions

souvent fort violentes, rien de comparable en ce qui concerne le dosage n'y a été pratiquement réalisé pour les applications de radium. Et cependant une foule d'auteurs comme LAHM en Allemagne et SCHMITZ aux États-Unis ont passé des années à essayer de ramener à des données comparables l'évaluation totalisée des applications combinées (X et γ) en particulier dans le traitement du cancer de l'utérus. L'explication d'un tel fait doit être recherché dans le peu d'intérêt marqué (en France tout au moins) par la plupart des curiéthérapeutes pour les mesures physiques, et d'un autre côté par le peu d'attrait qu'a présenté jusqu'ici le radium pour la plupart des radiologistes. Or, seuls ces derniers habitués aux dosages précis de leurs applications de rayons X, étaient capables d'appliquer correctement ces notions à la curiéthérapie et en particulier à la curiéthérapie focale. Il n'est pas étonnant qu'en Allemagne non plus où la curiéthérapie focale transcutanée semble peu développée (après y avoir été préconisée au début par LAHM en 1921) des considérations de cet ordre ne se soient pas imposées.

Et cependant dans tous les pays les recherches de physiciens réputés ne manquent pas. Nous ne pouvons ici les citer tous et nous en excusons, mais des travaux comme ceux de FRIEDRICH et GLASSER¹, ceux de DAUTWITZ², de DUANE³, de FAILLA⁴, de SIEVERT⁵, de STAHEL⁶, de PALMIERI⁷ et ASTI⁸, de DEN HOED et G. STOEL⁹, doivent être considérés comme de la plus grande importance.

Il faut également signaler les travaux D'HALBERSTAEDTER¹⁰, de

¹ W. FRIEDRICH et O. GLASSER. Über die Dosenverhältnisse bei inkorporabler Radium- und Mesothoriumtherapie. Strahlentherapie Band XI (1920).

² FRITZ DAUTWITZ. Die perkutane Radiumbestrahlung gutartiger Gebärmutterblutungen, Strahlentherapie, Band XXV, 1927.

³ W. DUANE. Measurement of dosage by means of ionization chambers. American Journal of Roentgenology, Mai 1923, P. 399.

⁴ GIOACCHINO FAILLA. The absorption of radium radiations by tissues. American Journal of Roentgenology, Mai 1921, P. 215—232.

⁵ ROLF M. SIEVERT. A radium compensator for ionization measurements. Acta Radiologica, Vol. II, 1923, P. 156.

⁶ E. STAHEL. Eine Mikro-Ionisationskammer für Röntgen- und Radiumstrahlen. Strahlentherapie, Band XXXI, 1929.

⁷ G. G. PALMIERI. Principi teorici del metodo da me proposto per l'irradiazione omogenea in Curieterapia. Rivista di Radiologia e fisica medica, Vol. I, Novembre 1929.

⁸ MARIO ASTI. Note di tecnica per la costruzione di apparecchi in pasta Columbia nella Radiumterapia di superficie. Radiologia Medica Vol. XVI. Fasc. 120, 1929 VIII.

⁹ D. DEN HOED ET G. STOEL. Intensity Measurements of Radium Rays. Acta Radiologica Vol. X. Fasc. 5.

¹⁰ L. HALBERSTAEDTER. Über intratumorale Behandlung. Strahlentherapie 24, Band 1927.

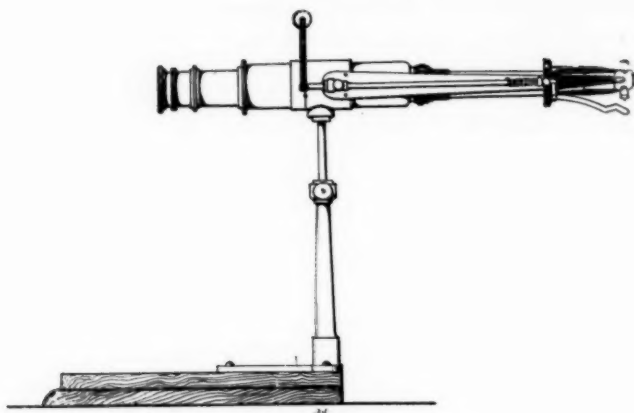


Fig. 4. Ionométrique de MALLET et DANNE.

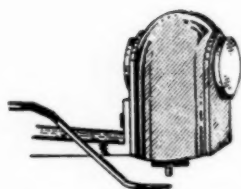


Fig. 5. Détail de la petite chambre d'ionisation.

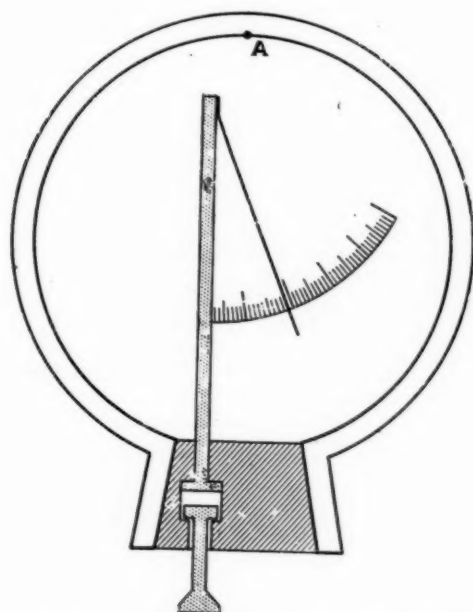


Fig. 6. Chambre ionométrique (coupe schématique)

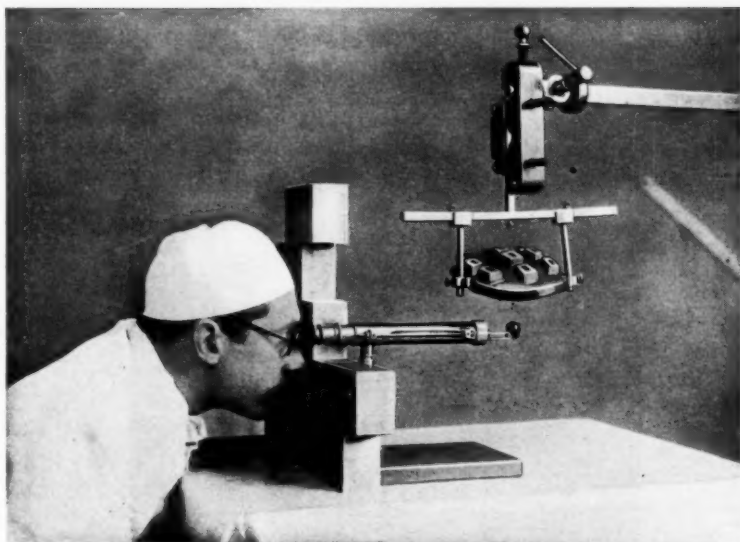


Fig. 7. Lecture de la mesure d'un appareil moulé chargé de tubes de radium.

HUTH¹ en Allemagne, de SCHMITZ² aux Etats-Unis, enfin de LAHM³ qui a proposé en Allemagne la notation en milligramme-élément-heure-centimètre, notation assez logique mais ne pouvant être appliquée facilement dans la pratique par suite de la proximité trop grande (un centimètre) de la chambre d'ionisation dont le volume reste trop considérable⁴. Sur ce sujet les travaux de DEN HOED et STOEL antérieurement cités représentent un effort considérable vers la détermination plus précise des isodoses au *voisinage immédiat* des tubes, recherches impraticables sans des chambres d'ionisation très petites ou des recherches photographiques de noircissement.

Il n'est pas douteux que du point de vue théorique la meilleure unité

¹ E. HUTH. Isodosen verschiedener Radium- und Mesothoriumpräparate und Präparate-Kombinationen und ihre Anwendung in der Strahlentherapie. Strahlentherapie Band XIX 1925.

² H. SCHMITZ et E. HUTH. The determination of Equal Intensity Curves of short Radium capsules, New-York 1922.

³ W. LAHM. L'unification du dosage en radiumthérapie. Fortsch. a. d. G. der Roentg. XXVII 1920 P. 442.

⁴ A cette proximité les erreurs (même très petites) d'évaluation des distances conduisent à des erreurs de dosage assez grandes; de même la variation de la longueur du tube étalon et la répartition du radium à son intérieur sont susceptibles de déterminer des variations plus grandes dans les mesures d'étalonnage.

à adopter serait une unité basée sur le système C G S et évaluant en *ergs* la quantité d'énergie absorbée par les tissus. Mais à l'heure actuelle cette évaluation reste extrêmement difficile pour un laboratoire de physique spécialisé et ne paraît pas encore transposable dans le domaine de la

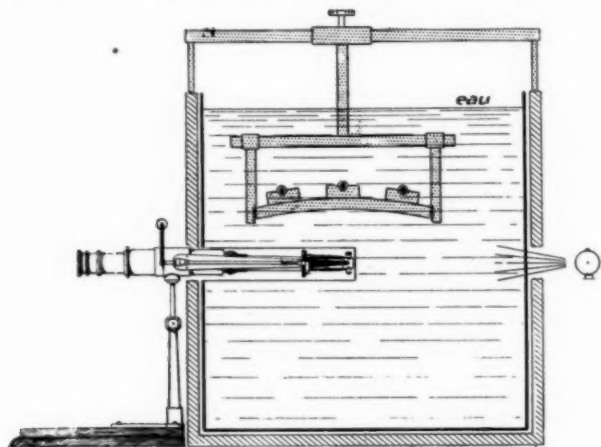


Fig. 8. Même mesure exécutée dans l'eau.

pratique. D'autre part lorsqu'on utilise la méthode des grandes chambres d'ionisation pour la mesure du rayonnement gamma on se heurte à des difficultés expérimentales beaucoup plus considérables que pour le rayonnement X en raison de la difficulté d'obtenir pour les rayons γ durs du

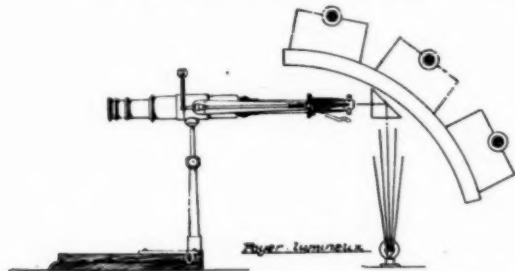


Fig. 9. Mesure d'un appareil courbe grâce à un prisme à réflexion totale.

radium une utilisation complète des électrons. Pratiquement il semble qu'il soit encore à l'heure actuelle très difficile si non impossible de transposer exactement l'unité *r* internationale dans le domaine de la curiethérapie.

D'autres éléments interviennent du reste lesquels prennent dans la pratique médicale une influence très grande: plus l'unité curiéthérapique adoptée sera simple, plus l'étalonnage de l'appareil de mesure sera aisé. Plus l'appareil de mesure lui-même sera d'un maniement commode sans nécessiter d'études physiques spéciales préalables, plus l'unité adoptée a des chances de voir son emploi généralisé. Peu de physiciens ont su jusqu'ici comprendre quels étaient les besoins médicaux *réels* du médecin

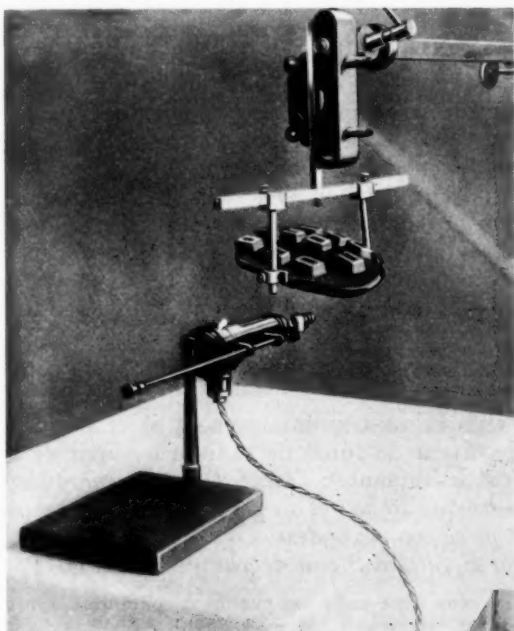


Fig. 10. Ionomicromètre à projection. (L'appareil projette sur un écran l'image de la feuille dont la chute est lue sur une graduation murale.)

curiéthérapeute-moyen, souvent livré à lui-même *loin des laboratoires de physique* où il ne peut songer à aller sans cesse se réétalonner.¹ C'est pourquoi des unités d'une précision suffisante pour la thérapeutique courante doivent être actuellement préférées aux unités présentant une précision physique absolue ou bien une correspondance C. G. S. intéressante mais que peuvent seuls donner des appareils d'une com-

¹ L'unité D est analogue dans le domaine des radiations γ au *lux* et au *lumen* employés en photométrie lesquelles n'ont jamais pu encore être détrônées par des unités d'énergie absolue.

plexité telle qu'ils ne sauraient être l'apanage que des Instituts spéciaux, à l'exclusion du médecin curiethérapeute-moyen qui n'a ni les connaissances nécessaires ni les possibilités matérielles de se les procurer.

A l'heure actuelle nous croyons que la seule méthode véritablement pratique qui permette en curiethérapie de comparer des doses reçues dans les différentes applications courantes est la méthode ionométrique que nous avons préconisée avec MALLET en 1924. Elle a été réalisée en France grâce à un petit appareil (figure 4) qui est, pour les applications de radium, l'homologue de ce que l'ionomètre de SOLOMON est à la roentgenthérapie. Il se compose d'une petite chambre d'ionisation de 1 cm³ environ (fig. 5) qui contient elle-même, une petite feuille d'électromètre (fig. 6) qu'un microscope permet de lire sur une graduation oculaire (fig. 7).

La lecture peut s'effectuer soit dans l'air soit dans l'eau (fig. 8) et avec des appareils moulés plats ou courbes (fig. 9).

Dans les grands services où l'on manipule de grandes quantités de radium il y a un gros intérêt à se servir d'une variété de cet appareil qui est un électromètre à projection, (fig. 10), lisible par conséquent à grande distance, dispositif permettant à l'opérateur de rester ainsi complètement à l'abri des radiations pendant toute la durée des mesures.

C. Mesure d'un appareil de surface

Rappelons en quelques mots comment il convient de mesurer un appareil moulé porteur de tubes de radium à partir de la définition de l'unité D qui est la suivante¹: *l'unité D est la quantité de rayonnement gamma reçue au bout de 10 heures au point O lorsque le centre d'une chambre d'ionisation est placé comme ci-dessus à 26 millimètres de l'axe d'un tube de 10 mgr de Ra E filtré à 2 mm de platine*² (fig. 11). Pour l'ionomicro-

¹ Nous répétons que cette unité est purement conventionnelle et n'est pas reliable directement ni au système c.g.s. ni à l'unité *r* internationale, ce qui peut paraître avoir une certaine importance physique mais qui dans la pratique médicale n'a aucune importance. En supposant que les doses de rayonnement γ puissent être évaluées un jour d'une manière certaine en unités *r* internationales, il resterait quand même nécessaire de bien spécifier qu'il s'agit de doses de rayonnement *gamma*, car il est peu probable étant donné la différence des longueurs d'ondes, que 2000 unités *r* (internationale de rayons X) et 2000 unités *r* de rayonnement γ donnent le même effet thérapeutique. Nos expériences nous font prévoir qu'à condition de filtrer à 1 mm ou 2 mm de platine la peau et les tissus sont susceptibles de recevoir des doses beaucoup plus considérables (évaluées en *r*) de rayonnement γ que de rayonnement X fortement filtré à 1 mm de cuivre ou de zinc. Autrement dit si 2000 *r* représentent une dose érythème X, 4000 ou 5000 *r* (internationaux) de rayon γ dur seront sans doute nécessaires pour obtenir une réaction cutanée identique.

² La filtration indiquée ici est celle que nous employons depuis dix ans avec L. MALLET à l'Hôpital Tenon pour toutes les applications curiethérapiques internes et externes. Bien que physiquement on puisse soutenir que la différence entre un

mètre cette distance correspond à 20 millimètres de la paroi interne de la chambre d'ionisation (Le rayon de la sphère d'ionisation de cet appareil est en effet de 6 millimètres et son volume d'ionisation est de 1 cm^3).

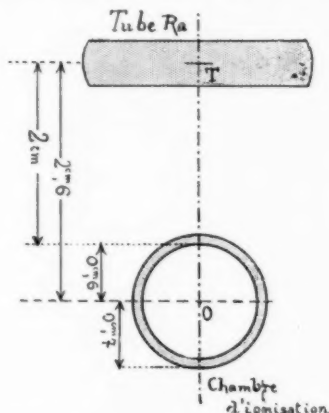


Fig. 11. L'unité D est la quantité de rayonnement γ reçue au bout de 10 heures au point O lorsque le centre d'une chambre d'ionisation est placé comme ci-dessus à 26 millimètres de l'axe d'un tube de 10 mgh Ra E filtré à 2 mm de platine. Pour l'ionomicromètre cette distance correspond à 20 millimètres de la paroi interne de la chambre d'ionisation (Le rayon de la sphère d'ionisation de cet appareil est en effet de 6 millimètres et son volume d'ionisation est de 1 cm^3).

Pour mesurer un appareil moulé il faudra donc: 1:0 d'abord étalonner l'ionomicromètre, puis 2:0 procéder à la mesure de l'appareil moulé:

1:0 *Etalonnage de l'ionomicromètre.* — On commence par placer un tube de radium (fig. 11) de 10 mgr de Ra E filtré à 2 mm de platine à 2.6 cm

rayon γ filtré à 1 ou 2 mm de platine n'est pas qualitativement très différent, l'expérience nous a montré qu'il y avait le plus grand intérêt à filtrer à 2 mm de platine, les réactions de la peau et des tissus étant beaucoup moindres, les radionécroses inconnues et les réparations muqueuses et cutanées infiniment plus aisées en cas d'hyperdose.

Les données précédentes sont plus marquées encore lorsqu'on compare les filtrations de 0,5 mm Pt et 1 mm Pt. Les filtrations les plus courantes en France sont 1 mm et 2 mm de platine. La lecture des journaux internationaux nous a montré qu'à l'étranger et en particulier en Amérique, on filtre encore couramment au cuivre ou au laiton, avec des épaisseurs insuffisantes de ces métaux ou encore au plomb qui présente l'inconvénient de donner un rayonnement caractéristique K assez peu pénétrant et par suite assez caustique pour les tissus environnants. Il y aurait le plus grand intérêt à standardiser les filtrations employées en ce qui concerne tout au moins les traitements des cancers profonds, l'intérêt des hautes filtrations apparaissant très grand. Les faibles filtrations ne semblent plus à l'heure actuelle devoir être réservées qu'aux traitements curiethérapiques des affections non cancéreuses telles que: fibrome, angiome et à certains cas d'épithélioma cutanés.

de l'axe de la chambre d'ionisation et on prend le temps de chute pour un certain nombre de divisions arbitraires soit T_e . Sous le nom de *débit journalier* nous avons proposé¹ de désigner le nombre d'unités D reçues par un point quelconque de l'espace en 24 heures. Dans les conditions précédentes et par définition le débit journalier est de $2 D, 4$ c'est à dire que le point O (et par extension la chambre d'ionisation ou la peau) reçoit dans ces conditions $2 D, 4$ par 24 heures ($D_{Je} = 2 D, 4$).

2:0 *Mesure de l'appareil moulé.* -- On retire le tube de 10 mgr et on approche l'appareil moulé à mesurer de la chambre d'ionisation (fig. 12) de telle manière que cette chambre se trouve placée au centre de l'ap-

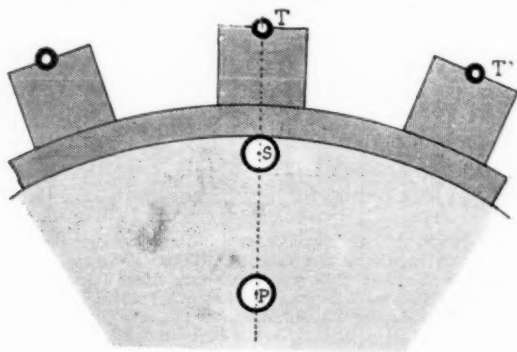


Fig. 12. Mesure en surface S d'un appareil moulé porteur de tubes de radium (en P mesure en profondeur).

pareil à la place qu'occupera la peau lors de l'application sur le malade. (Point S .) On trouve alors un temps de chute T_s et le débit journalier cherché devient par simple règle de trois²:

$$DJ_s = 2.4 \frac{T_s}{T_e} \text{ (cf. note } ^1 \text{)}.$$

L'unité adoptée par nous pour les applications curiethérapiques étant l'unité D , nous avons pu déterminer la dose nécessaire pour obtenir avec un appareil moulé une réaction de la peau équivalente à un fort érythème. Cette dose est d'environ $30 D$, lorsque le rayonnement employé est

¹ COLIEZ, R. Contribution à la dosimétrie curiethérapique. Débit journalier des appareils. Correspondance des unités D et R . *Association Française pour l'étude du Cancer* Avril 1926. P. 149.

² On emploiera plus simplement les tables situées à la fin du mémoire et qui donnent *directement* par simple lecture et sans aucun calcul la valeur du débit journalier connaissant les deux temps T_e et T_s (ou T_p).

sélectionné sur 2 millimètres de platine et le support réalisé par un milieu léger mais fortement dispersif comme la pâte Colombia. Une dose plus élevée, 40 D, provoque la radioépidermite.

Si par exemple dans le cas précédent, le débit journalier de l'appareil est évalué (après mesure) à 1 D, 5, nous saurons qu'après 10 jours d'appli-

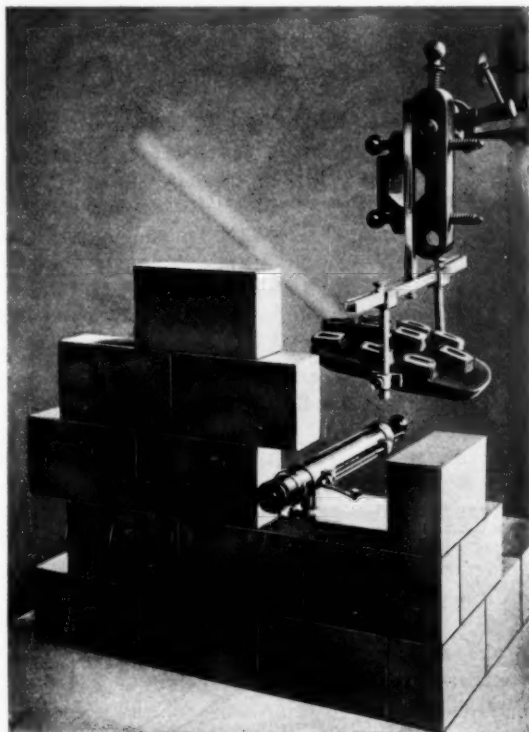


Fig. 13. Mesure de la dose profonde dans l'air. (On remarque la protection plombée destinée à protéger l'opérateur contre le rayonnement)

cation la peau aura reçu 15 D et après 20 jours 30 D c'est à dire une dose capable de provoquer un fort érythème.

Des mesures identiques permettent de déterminer comme il est réalisé fig. 13 la dose à une profondeur déterminée.

L'évaluation des doses reçues en surface et en profondeur, dans les appareils moulés a permis à MALLET et COLIEZ de construire pour chaque genre d'application et suivant la disposition des tubes et leur distance à la peau des courbes isodoses capables de vérifier les quantités de rayon-

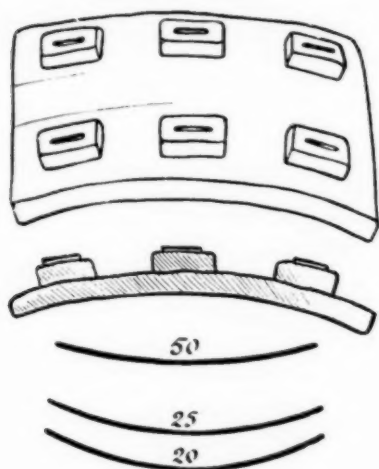


Fig. 14. (MALLET et COLIEZ) Type d'appareil moulé à courbure simple.

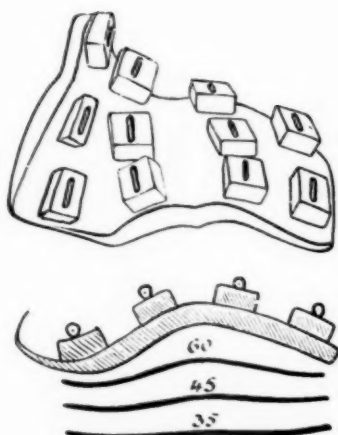


Fig. 15. (MALLET et COLIEZ) Type d'appareil à courbure complexe.

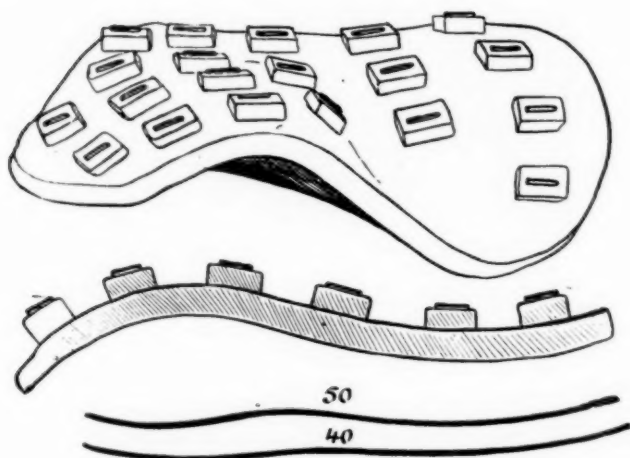


Fig. 16. (MALLET et COLIEZ) Type de grand appareil thoracique chargé de 200 mgr Ra E pour le traitement du cancer du sein.

nement reçues dans la profondeur par les tumeurs (fig. 14, 15, 16). Ces notions étendues aux larges champs de télécuriethérapie ont permis de se rendre très exactement compte de ce que recevaient dans les traitements combinés (application intra-utérine et vaginale — application externe transcutanée) des cancers du col largement envahis aux paramètres et aux masses ganglionnaires.

Nous ne reviendrons pas volontairement sur toutes les courbes de télécuriethérapie que nous avons longuement exposées au *Congrès de Constantine* en 1927. La méthode ionomicrométrique qui permet de caractériser chaque appareil de radium par son débit journalier (c'est à dire le nombre d'unités D données à la peau par un appareil quelconque en 24 heures) représente à l'heure actuelle un très gros progrès et surtout une énorme sécurité contre les accidents cutanés si souvent rencontrés jusqu'ici en curiethérapie transcutanée lorsque les appareils sont construits et les tubes placés un peu au hasard (appareils externes en cire plastique). La méthode s'est du reste généralisée en ce qui concerne la curiethérapie externe depuis nos travaux et il y a lieu de louer pleinement les mesures données en Belgique par MAYER et CHEVAL, et par DUSTIN et STAHEL, en Italie par ASTI de Milan et beaucoup d'autres qui emploient couramment l'unité D, ainsi que tous les curiethérapeutes qui se sont occupés de cette intéressante question du dosage.

Grâce à l'adoption d'une unité bien précise et aux modes de notation préconisée ici on se trouve maintenant en présence d'une méthode de mesure permettant la comparaison des différentes doses reçues par les tissus vivants au cours des applications curiethérapiques les plus diverses.

Note concernant l'emploi des tableaux

1°) *Étalonnage.* — Disposer un tube étalon de 10 mgr Ra E au voisinage de la chambre ionométrique, dans les conditions exactes de l'étalonnage (fig. 11). Choisir sur la graduation de l'ionomicromètre (fig. 6) deux points repères et noter le temps T_E de chute de la feuille à l'étalonnage entre ces deux points soit par exemple 16 secondes.

on a : $T_E = 16$.

2°) *Surface.* — Remplacer le tube étalon par l'appareil à mesurer dans la position S de la figure 12 et prendre le temps de chute de la feuille entre les mêmes repères que précédemment.

On a : $T_s =$ par exemple 13 secondes.

3°) Suivre la colonne verticale n° 16 vers le bas jusqu'à sa rencontre avec la colonne horizontale n° 13 (numéros à gauche). A leur intersection on trouve un chiffre qui représente le débit journalier de l'appareil en unités

DEBIT JOURNALIER DES APPAREILS — en surface et en profondeur —

1 ^{er} TEMPS DE CHUTE A L'ÉTALONNAGE T ₁ ENTRE DEUX DIVISIONS DÉTERMINÉES (EN SECONDES)																						
	20	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	
1 ^{er}	24.0	26.4	28.8	31.2	33.6	36	38.4	40.8	43.2	45.6	48	50.4	52.8	55.2	57.6	60	62.4	64.8	67.2	69.6	72	
2	72	73.2	74.4	75.6	76.8	78	79.2	80.4	81.6	82.8	84	85.2	86.4	87.6	88.8	90	91.2	92.4	93.6	94.8	96	
3	8	8.8	9.6	10.4	11.2	12	12.8	13.6	14.4	15.2	16	16.8	17.6	18.4	19.2	20	20.8	21.6	22.4	23.2	24	
4	6	6.6	7.2	7.8	8.4	9	9.6	10.2	10.8	11.4	12	12.6	13.2	13.8	14.4	15	15.5	16.2	16.8	17.4	18	
5	4.80	5.28	5.76	6.24	6.72	7.2	7.68	8.16	8.64	9.12	9.60	10.08	10.56	11.04	11.52	12	12.48	12.96	13.44	13.92	14.4	
6	4.00	4.4	4.8	5.2	5.6	6	6.4	6.8	7.2	7.6	8.00	8.4	8.8	9.2	9.6	10	10.4	10.8	11.2	11.6	12	
7	3.42	3.77	4.11	4.45	4.78	5.14	5.48	5.82	6.17	6.51	6.85	7.2	7.54	7.88	8.22	8.5	8.94	9.28	9.6	9.97	10.28	
8	3	3.3	3.6	3.9	4.2	4.5	4.8	5.1	5.4	5.7	6	6.3	6.6	6.9	7.2	7.5	7.8	8.1	8.4	8.7	9	
9	2.68	2.93	3.2	3.46	3.73	4	4.26	4.53	4.8	5.08	5.33	5.6	5.86	6.13	6.4	6.6	6.93	7.2	7.46	7.73	8	
10	2.4	2.64	2.88	3.12	3.36	3.6	3.84	4.08	4.32	4.56	4.8	5.04	5.28	5.52	5.76	6	6.24	6.48	6.72	6.96	7.2	
11	2.18	2.4	2.64	2.88	3.05	3.27	3.49	3.70	3.92	4.14	4.38	4.58	4.8	5.01	5.23	5.4	5.67	5.89	6.11	6.32	6.54	
12	2.00	2.2	2.4	2.6	2.8	3	3.2	3.4	3.6	3.8	4	4.2	4.4	4.6	4.8	5	5.2	5.4	5.6	5.8	6	
13	1.84	2.05	2.21	2.4	2.58	2.76	2.96	3.13	3.32	3.50	3.69	3.87	4.06	4.24	4.43	4.61	4.8	4.98	5.16	5.35	5.53	
14	1.71	1.88	2.05	2.22	2.4	2.57	2.74	2.91	3.08	3.25	3.42	3.6	3.77	3.94	4.11	4.28	4.45	4.62	4.8	4.97	5.14	
15	1.60	1.76	1.92	2.08	2.24	2.4	2.56	2.72	2.88	3.04	3.2	3.36	3.52	3.68	3.84	4	4.16	4.32	4.48	4.64	4.8	
16	1.50	1.65	1.8	1.95	2.1	2.25	2.4	2.55	2.7	2.85	3	3.15	3.30	3.45	3.6	3.75	3.87	4.05	4.2	4.35	4.5	

17	7.44	7.55	7.69	7.83	7.97	8.11	8.25	8.4	8.54	8.68	8.82	8.96	9.10	9.24	9.38	9.52	9.67	9.81	9.95	10.09	10.23
18	7.33	7.47	7.6	7.73	7.86	8	8.13	8.26	8.4	8.53	8.66	8.8	8.93	9.06	9.2	9.33	9.46	9.6	9.73	9.87	10
19	7.26	7.38	7.51	7.64	7.76	7.89	8.02	8.14	8.27	8.4	8.52	8.65	8.77	8.95	9.08	9.15	9.28	9.41	9.53	9.66	9.78
20	7.2	7.32	7.44	7.56	7.68	7.8	7.92	8.04	8.16	8.28	8.4	8.52	8.64	8.78	8.88	9	9.12	9.24	9.36	9.48	9.6
21	7.14	7.25	7.37	7.48	7.6	7.71	7.82	7.94	8.05	8.17	8.28	8.4	8.51	8.62	8.74	8.85	8.97	9.08	9.2	9.31	9.42
22	7.09	7.2	7.3	7.41	7.52	7.63	7.74	7.85	7.96	8.07	8.18	8.29	8.4	8.50	8.61	8.72	8.83	8.9	9.05	9.16	9.27
23	7.04	7.14	7.25	7.35	7.46	7.56	7.66	7.77	7.87	7.98	8.08	8.19	8.29	8.4	8.50	8.6	8.71	8.81	8.92	9.02	9.13
24	7.00	7.1	7.2	7.3	7.4	7.5	7.6	7.7	7.8	7.9	8	8.1	8.2	8.3	8.4	8.5	8.6	8.7	8.8	8.9	9
25	0.96	1.05	1.15	1.24	1.34	1.44	1.53	1.63	1.72	1.82	1.92	2.01	2.11	2.20	2.30	2.40	2.49	2.59	2.68	2.78	2.88
26	0.92	1.01	1.10	1.2	1.29	1.38	1.47	1.56	1.66	1.75	1.84	1.93	2.03	2.12	2.21	2.31	2.4	2.49	2.58	2.67	2.76
27	0.88	0.97	1.06	1.15	1.24	1.33	1.42	1.51	1.6	1.68	1.77	1.86	1.95	2.04	2.13	2.22	2.31	2.4	2.48	2.57	2.66
28	0.85	0.94	1.02	1.11	1.2	1.28	1.37	1.45	1.54	1.62	1.71	1.8	1.88	1.97	2.05	2.14	2.22	2.31	2.4	2.46	2.57
29	0.82	0.91	0.99	1.07	1.15	1.24	1.32	1.40	1.48	1.57	1.65	1.73	1.82	1.90	1.98	2.06	2.15	2.23	2.31	2.4	2.48
30	0.80	0.88	0.96	1.04	1.12	1.2	1.28	1.36	1.44	1.52	1.6	1.68	1.76	1.84	1.92	2	2.08	2.16	2.24	2.32	2.4
31	0.77	0.85	0.92	1.00	1.08	1.16	1.23	1.31	1.39	1.47	1.54	1.62	1.70	1.78	1.86	1.93	2.01	2.09	2.16	2.24	2.32
32	0.75	0.82	0.9	0.97	1.05	1.12	1.2	1.27	1.35	1.43	1.5	1.57	1.65	1.72	1.8	1.87	1.95	2.02	2.1	2.17	2.25
33	0.72	0.8	0.87	0.94	1.01	1.08	1.16	1.23	1.3	1.38	1.45	1.52	1.6	1.7	1.77	1.84	1.89	1.96	2.03	2.1	2.18
34	0.70	0.77	0.84	0.91	0.98	1.05	1.12	1.19	1.27	1.34	1.41	1.48	1.55	1.62	1.69	1.76	1.83	1.90	1.97	2.04	2.11
35	0.68	0.75	0.82	0.89	0.96	1.02	1.09	1.16	1.23	1.3	1.37	1.44	1.50	1.57	1.64	1.71	1.78	1.85	1.92	1.99	2.06
36	0.66	0.73	0.8	0.86	0.93	1	1.06	1.13	1.2	1.26	1.33	1.4	1.46	1.53	1.6	1.66	1.73	1.8	1.86	1.93	2
37	0.64	0.71	0.77	0.84	0.90	0.97	1.03	1.10	1.16	1.23	1.3	1.36	1.42	1.49	1.55	1.62	1.68	1.75	1.81	1.88	1.94
38	0.63	0.69	0.75	0.82	0.88	0.94	1.01	1.07	1.13	1.2	1.26	1.32	1.38	1.45	1.51	1.57	1.64	1.70	1.76	1.83	1.89
39	0.61	0.67	0.73	0.8	0.86	0.92	0.98	1.04	1.10	1.16	1.23	1.29	1.35	1.41	1.47	1.53	1.6	1.66	1.72	1.78	1.84
40	0.6	0.66	0.72	0.78	0.84	0.9	0.96	1.02	1.08	1.14	1.2	1.26	1.32	1.38	1.44	1.5	1.56	1.62	1.68	1.74	1.8

DEBIT JOURNALIER DES APPAREILS — en surface et en profondeur —

2 ^e Temps écoulé de l'appareil à mesure entre les mécanes d'origine (en secondes)	1 ^{er} TEMPS DE CHUTE A L'ÉTALONNAGE T _e ENTRE DEUX DIVISIONS DÉTERMINÉES (EN SECONDES)																					
	20	41	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	
41	0.58	0.64	0.70	0.76	0.81	0.87	0.93	0.99	1.05	1.11	1.17	1.22	1.28	1.34	1.4	1.46	1.52	1.58	1.63	1.69	1.75	
42	0.57	0.62	0.68	0.74	0.8	0.85	0.91	0.97	1.02	1.08	1.14	1.2	1.25	1.31	1.37	1.42	1.48	1.54	1.6	1.66	1.71	
43	0.55	0.61	0.67	0.74	0.79	0.85	0.89	0.94	1.00	1.06	1.11	1.17	1.22	1.28	1.33	1.39	1.45	1.50	1.55	1.61	1.67	
44	0.54	0.6	0.65	0.70	0.76	0.81	0.87	0.92	0.98	1.03	1.09	1.14	1.2	1.25	1.30	1.36	1.41	1.47	1.52	1.58	1.63	
45	0.53	0.58	0.64	0.69	0.74	0.8	0.85	0.9	0.96	1.01	1.06	1.12	1.17	1.22	1.28	1.33	1.38	1.44	1.49	1.54	1.60	
46	0.52	0.57	0.62	0.67	0.71	0.76	0.81	0.85	0.89	0.93	0.99	1.04	1.09	1.14	1.2	1.25	1.3	1.35	1.4	1.46	1.51	1.56
47	0.51	0.56	0.61	0.66	0.71	0.76	0.81	0.86	0.91	0.97	1.02	1.07	1.12	1.17	1.22	1.27	1.32	1.37	1.42	1.48	1.53	
48	0.50	0.55	0.60	0.65	0.7	0.75	0.8	0.85	0.89	0.95	1	1.05	1.1	1.14	1.2	1.25	1.3	1.35	1.4	1.45	1.5	
49	0.48	0.51	0.58	0.63	0.68	0.73	0.78	0.83	0.88	0.93	0.97	1.02	1.07	1.12	1.17	1.22	1.27	1.32	1.37	1.42	1.46	
50	0.48	0.52	0.57	0.62	0.67	0.72	0.76	0.81	0.86	0.91	0.96	1.00	1.05	1.1	1.15	1.2	1.24	1.29	1.34	1.39	1.44	
51	0.47	0.51	0.56	0.61	0.65	0.70	0.75	0.8	0.84	0.89	0.94	0.98	1.03	1.08	1.12	1.17	1.22	1.27	1.31	1.36	1.41	
52	0.46	0.50	0.55	0.60	0.64	0.69	0.73	0.78	0.83	0.87	0.92	0.96	1.01	1.06	1.10	1.15	1.2	1.24	1.29	1.33	1.38	
53	0.45	0.49	0.54	0.58	0.63	0.67	0.72	0.76	0.81	0.86	0.90	0.95	0.99	1.04	1.08	1.13	1.17	1.22	1.27	1.31	1.35	
54	0.44	0.48	0.53	0.57	0.62	0.66	0.71	0.75	0.8	0.84	0.88	0.93	0.97	1.02	1.06	1.11	1.15	1.2	1.25	1.28	1.33	
55	0.43	0.46	0.52	0.56	0.61	0.65	0.69	0.74	0.78	0.82	0.87	0.91	0.96	1.00	1.04	1.09	1.13	1.17	1.25	1.28	1.30	
56	0.42	0.47	0.51	0.55	0.6	0.64	0.68	0.72	0.77	0.82	0.85	0.9	0.94	0.98	1.02	1.07	1.11	1.15	1.2	1.24	1.28	

577	0.42	0.46	0.50	0.54	0.58	0.63	0.67	0.71	0.75	0.8	0.84	0.88	0.92	0.96	1.01	1.05	1.09	1.13	1.17	1.22	1.26
578	0.41	0.45	0.49	0.53	0.57	0.62	0.66	0.70	0.74	0.78	0.82	0.86	0.91	0.95	0.99	1.03	1.07	1.11	1.15	1.2	1.24
579	0.4	0.44	0.48	0.52	0.56	0.61	0.65	0.69	0.73	0.77	0.81	0.85	0.89	0.93	0.97	1.01	1.05	1.09	1.13	1.17	1.22
60"	0.4	0.44	0.48	0.52	0.56	0.60	0.64	0.68	0.72	0.76	0.8	0.84	0.87	0.91	0.95	1.04	1.08	1.12	1.16	1.2	1.24
1° 10'	0.39	0.43	0.47	0.51	0.55	0.59	0.63	0.66	0.70	0.74	0.78	0.82	0.86	0.90	0.94	1.02	1.06	1.10	1.14	1.18	1.22
1° 2'	0.38	0.42	0.46	0.50	0.54	0.58	0.61	0.65	0.69	0.73	0.77	0.81	0.85	0.89	0.92	0.96	1.00	1.04	1.08	1.12	1.16
1° 3'	0.38	0.41	0.45	0.49	0.53	0.57	0.60	0.64	0.68	0.72	0.77	0.8	0.83	0.87	0.91	0.95	0.99	1.03	1.07	1.11	1.14
1° 4'	0.37	0.41	0.45	0.48	0.52	0.56	0.6	0.63	0.67	0.71	0.75	0.78	0.82	0.86	0.9	0.93	0.97	1.01	1.05	1.08	1.12
1° 5'	0.36	0.4	0.44	0.48	0.51	0.55	0.59	0.62	0.66	0.70	0.73	0.77	0.81	0.84	0.88	0.92	0.96	0.99	1.03	1.07	1.10
1° 6'	0.36	0.40	0.43	0.47	0.50	0.54	0.58	0.61	0.65	0.69	0.72	0.76	0.8	0.83	0.87	0.91	0.94	0.98	1.01	1.05	1.09
1° 7'	0.35	0.39	0.42	0.46	0.50	0.53	0.57	0.60	0.64	0.68	0.71	0.75	0.78	0.82	0.85	0.89	0.93	0.96	1.00	1.03	1.07
1° 8'	0.35	0.38	0.42	0.45	0.49	0.52	0.56	0.60	0.63	0.67	0.70	0.74	0.77	0.81	0.84	0.88	0.91	0.95	0.98	1.02	1.05
1° 9'	0.34	0.38	0.41	0.45	0.48	0.52	0.55	0.59	0.62	0.66	0.69	0.73	0.76	0.8	0.83	0.86	0.90	0.93	0.97	1.00	1.04
1° 10'	0.34	0.37	0.41	0.44	0.47	0.51	0.54	0.58	0.61	0.65	0.68	0.72	0.75	0.78	0.82	0.85	0.89	0.92	0.96	0.99	1.02
1° 11'	0.33	0.37	0.40	0.43	0.47	0.50	0.54	0.57	0.60	0.64	0.67	0.70	0.74	0.77	0.81	0.84	0.87	0.90	0.94	0.97	1.01
1° 12'	0.33	0.36	0.40	0.43	0.46	0.50	0.53	0.56	0.60	0.63	0.66	0.70	0.73	0.76	0.80	0.83	0.86	0.90	0.93	0.96	1
1° 13'	0.32	0.36	0.39	0.42	0.46	0.49	0.52	0.55	0.59	0.62	0.65	0.69	0.72	0.75	0.78	0.82	0.85	0.88	0.92	0.95	0.98
1° 14'	0.32	0.35	0.38	0.42	0.45	0.48	0.51	0.55	0.58	0.61	0.64	0.68	0.71	0.74	0.77	0.81	0.84	0.87	0.90	0.94	0.97
1° 15'	0.32	0.35	0.38	0.41	0.44	0.48	0.51	0.53	0.57	0.60	0.64	0.67	0.70	0.73	0.76	0.8	0.83	0.86	0.89	0.92	0.96
1° 16'	0.31	0.34	0.37	0.41	0.44	0.47	0.50	0.53	0.56	0.60	0.63	0.66	0.69	0.72	0.75	0.78	0.82	0.85	0.88	0.91	0.94
1° 17'	0.31	0.34	0.37	0.40	0.43	0.46	0.49	0.52	0.55	0.58	0.61	0.65	0.68	0.71	0.74	0.77	0.81	0.84	0.87	0.90	0.93
1° 18'	0.31	0.33	0.36	0.40	0.43	0.46	0.49	0.52	0.55	0.58	0.61	0.64	0.67	0.70	0.73	0.76	0.8	0.83	0.86	0.89	0.92
1° 19'	0.31	0.33	0.36	0.39	0.42	0.45	0.48	0.51	0.54	0.57	0.60	0.63	0.66	0.69	0.72	0.75	0.78	0.81	0.84	0.87	0.91
1° 20'	0.31	0.33	0.36	0.39	0.42	0.45	0.48	0.51	0.54	0.57	0.60	0.63	0.66	0.69	0.72	0.75	0.78	0.81	0.84	0.87	0.91

D soit ici 2,95 (quantité de rayonnement reçue par la peau en 24 heures au point S).

4°) Profondeur. — Noter le temps T_p de chute à une profondeur déterminée (point P fig. 12).

On a : $T_p = 27$ secondes.

Le débit journalier à cette profondeur est donné par la table (rencontre de la colonne verticale 16 et de la colonne horizontale 27 soit 1,42 *D*).

5°) Rapport de dose. — Le rapport $\frac{100 T_s}{T_p} = \frac{100 \times 13}{27} = 48 \%$ donne le rapport de dose en profondeur au point P par rapport à une dose 100 de surface.

RÉSUMÉ

I. L'auteur s'étonne que malgré l'imprécision du procédé tant d'auteurs continuent à employer les notations en milligramme-heure et millicuries-détruits pour les applications de radium en surface à distance focale variable et les applications télécuriethérapiques. Ces notations sont dangereuses parce qu'elles ne donnent que de fausses précisions. L'emploi du radon pour la construction des appareils moulés à foyers multiples doit être abandonné en raison de l'impossibilité d'évaluer correctement la quantité de rayonnement reçu par les tissus.

II. Tout en rendant hommage aux travaux qui tentent d'évaluer en unités *r* internationales les doses de rayonnement gamma reçues par les tissus, l'auteur ne pense pas que ce dernier mode de notation soit assez pratique et assez sûr pour être employé à l'heure actuelle dans la pratique médicale courante.

III. Il décrit une méthode de notation et une unité ionométrique préconisées et employées en France par MALLET et lui-même et qui répond aux principaux desiderata de la pratique curiethérapique. Chaque appareil moulé est caractérisé par ce que l'auteur a appelé le *débit journalier de l'appareil en surface* ($D J_s$), c'est à dire la quantité de rayonnement (évaluée en unités spéciales *D*) reçue par chaque point de la peau en 24 heures.

IV. Les applications continues de 10, 15 et 20 jours étant courantes en France, la dose totale reçue par chaque point de la peau est facilement obtenue en multipliant le *débit journalier* (*D. J*) par le nombre de jours d'application.

V. L'auteur insiste sur la nécessité d'employer en curiethérapie intracavitaire, transcutanée, ou télécuriethérapique des filtrations très élevées, autant que possible pas inférieure à 1 mm de platine. L'auteur emploie toujours 2 mm de platine à l'exclusion de tout cuivre, plomb ou laiton dont la filtration lui paraît insuffisante aux épaisseurs usuellement employées à l'étranger et notamment en Amérique.

VI. Ne seront définitivement évitées les radiumdermites, les radionécroses et toutes les brûlures internes que lorsque la radiumpuncture sera définitivement

abandonnée et que les doses cutanées et profondes données dans les applications de surface — dont l'avenir est grand —, seront régulièrement vérifiées à l'aide de mesures ionométriques précises.

VII. L'auteur souhaite qu'une standardisation des mesures du rayonnement gamma soit rapidement obtenue ainsi que la standardisation des *filtres* en ce qui concerne tout au moins le traitement des applications cancéreuses.

SUMMARY

I. The author is surprised that so many writers, for the surface application of radium at variable target distances, and for telecurietherapeutical applications, continue to use the notation in milligram-hours and millicuries-lost; these forms of recording being dangerous, owing to the inaccuracy of the results obtained. The use of radon for the construction of moulded applicators containing several foci should be abandoned, owing to the impossibility of estimating correctly the quantity of radiation received by the skin.

II. With every due respect for the works that attempt to estimate in international r-units the doses of gamma radiation received by the skin, the author nevertheless considers that method of notation to be neither sufficiently practical nor sufficiently sure to justify its use, to-day, in ordinary medical practice.

III. He describes a method of notation and an iontometric unit worked out and used in France by MALLET and himself, which answers the various requirements of practical curietherapeutic work. Each moulded apparatus is characterised by what the author calls the *daily surface yield of the apparatus* (D J_s) — that is to say, the amount of radiation (estimated in special D-units) received by each point of the skin in 24 hours.

IV. Continuous applications for 10, 15 or 20 days being the method generally employed in France, the total dose received by each point of the skin is easily found out by multiplying the *daily yield* of the apparatus with the number of days it was used.

V. The author insists on the necessity of using very heavy filtration — as far as possible not less than 1 mm. of platinum — in all cases of radiation through the skin, intracavitary radiation or telecurietherapy. He always, himself, uses 2 mm. of platinum; completely avoiding all such media as copper, lead or tin, whose filtrating powers, to him, appear insufficient in the thicknesses in which they are usually employed in other countries, especially in the United States.

VI. Instances of radiodermatitis, radionecrosis and internal burns will never be completely eliminated until needling shall have been completely abandoned, and until both the skin- and the deep doses administered by surface application — the future of which is great — shall be regularly verified by iontometric methods of the strictest precision.

VII. The author expresses the wish that a standardisation of the gamma ray measurement may be realised in a near future, as well as a standardisation of filters — at least as regards the use of the latter in connexion with radium application in cases of cancer.

ZUSAMMENFASSUNG

I. Verf. findet es erstaunlich, dass so viele Verfasser ihre Dosierungsangaben für Oberflächenapplikation von Radium mit variabler Fokaldistanz und für Radiotherapie par distance immer noch in mg-Stunden und »Millicuries-détruits» machen, trotzdem solche Angaben nicht nur hochgradig ungenau sind, sondern sogar gefährlich sein können, weil sie eine Präzision vortäuschen, die nicht vorhanden ist. Die Anwendung von Radon zur Konstruktion der nach der Körperoberfläche modellierten Apparate mit multiplen applizierten Tuben soll aufgegeben werden, weil es unmöglich ist, die von den Geweben aufgenommene Strahlenmenge richtig zu bewerten.

II. Bei aller Achtung vor den Arbeiten, die versuchen, die von den Geweben aufgenommenen Gammastrahlendosen in internationalen r-Einheiten zu bewerten, glaubt Verf. nicht, dass diese Art der Angaben genügend praktisch und sicher ist, um derzeit in der laufenden medizinischen Praxis verwendet zu werden.

III. Verf. beschreibt eine Methode einer Wertangabe und eine ionometrische Einheit, die in Frankreich von MALLET und ihm selbst eingeführt und verwendet worden ist und den hauptsächlichen Erfordernissen der praktischen Radiotherapie entspricht. Jeder nach der Körperoberfläche modellierte Apparat ist charakterisiert durch das, was Verfasser *le débit journalier de l'appareil en surface (DJ.)* genannt hat, d. h. durch die (in Specialeinheiten D. gewertet) Strahlenquantität, die jedem Punkt der Haut in 24 Stunden zugeführt wurde.

IV. Für die in Frankreich gangbaren, sich über 10, 15 und 20 Tage erstreckenden kontinuierlichen Applikationen ist die durch jeden Punkt der Haut empfangene Gesamtdosis leicht zu erhalten, indem man den *»Débit journaliers»* (D.J.) mit der Zahl der Applikationstage multipliziert.

V. Der Verf. betont die Notwendigkeit, bei Radiumtherapie in Körperhöhlen, bei transkutaner oder bei Bestrahlung par distance, sehr starke Filter zu verwenden, womöglich nicht unter 1 mm. Platin. Verf. selbst verwendet immer 2 mm. Platin, nie Kupfer, Blei oder Messing, deren Filtrationsvermögen in den Dickendimensionen, die im Auslande und besonders in Amerika gebräuchlich sind, ihm ungenügend erscheinen.

VI. Radiumdermatitiden, Radiumnekrosen und alle die inneren Verbrennungen werden nicht endgültig vermieden werden können, bevor man nicht definitiv von der Radiumpunktur Abstand genommen hat und die bei den zukunftsreichen Oberflächenapplikationen gegebenen Haut- und Tiefenbestrahlungsdosen regelmässig mit präzisen ionometrischen Massen kontrolliert werden.

VII. Verf. drückt den Wunsch aus, dass baldigst eine Standardisation der Gammastrahlenmessung sowie der Filter zustandekommt, wenigstens soweit es die Applikationen wegen Karzinom betrifft.



ROENTGEN EXAMINATION OF THE FEMALE URETHRA, SPECIALLY IN CASES OF PROLAPSE AND INCONTINENCE

by

Einar Thomsen

(Tabulæ XXV—XXVIII)

While, both in Denmark and elsewhere, roentgenographic examination has during the last few years been used as a means of demonstrating strictures, abnormal passages, fistulæ, diverticulæ, etc., in the male urethra, I do not know of the same method being employed anywhere, yet, for similar examination with regard to the female urethra. In 1927, Dr. OTTO AAGAARD showed, both in the Danish Gynecological Society and at the meeting of the Surgical Association, in Göteborg, some roentgenographs of diverticulæ in urethræ, and declared that, in those cases, he had found radiography a valuable aid toward reaching the correct diagnosis. I rather believe that the same might be the case in a good many other situations, especially as the examination by this method can very well be made without any great discomfort to the patient.

What has interested me particularly, besides the normal urethra, is the shape and position of the urethra in females with either a more or less pronounced prolapse of the vagina or suffering from incontinence — two affections that, without being absolutely inseparable, are yet so very often associated.

To begin with, let me say a few words about the method. What at first deters one, is the difficulty of taking any graphs in side-view. In the female, the urethra lies hidden among considerable masses of soft parts, which may present sufficient obstacles to lateral projection. This applies, not least, to a great many cases of prolapse; such patients being often markedly adipose. By using a Potter-Buckey diaphragm and the same tension and exposure-time as used in taking side-views of the spine it will always be possible, however, to obtain a distinct picture, provided one uses a good contrast fluid.

The late Prof. ROVSING maintained that roentgenographs could never, even at the best, be anything but »shadow pictures», and therefore, at most, shadows of the truth. But if, under conditions otherwise similar, the shadow pictures obtained are alike, we may justly take them as shadows that are also *parallel with* the truth.

For finding out the shape and topography of a cavity, there is no doubt but that radiography in many cases is preferable to either dissection or autopsy in vivo, because, with the latter methods, it is always necessary to consider particularly *either* the organ itself *or* its surroundings. The ideal would be, of course, if one could get one's patient to empty her bladder on command. All one would have to do then would be to fill her vesica with some contrast fluid or other, and ask her to micturate while one exposes the plate. Unfortunately, the method doesn't work at all. I tried it with a couple of patients, when I first began these investigations, but to obtain so close a harmony between patient and photographer proved entirely impossible. That it should be so, is particularly regrettable as regards the cases of prolapse. In observing the evacuation of the bladder in a female whose pelvic-floor muscles are badly conserved, one notices a sinking, and sometimes a pressing forward, of the urogenital diaphragm, which undoubtedly lead to certain changes in the shape and position of the urethral canal, and these we cannot register radiographically. It is therefore necessary to go the other way; that is, to fill the urinary channel with a contrast fluid from the external orifice inwards. This can be done in two ways, each of which offers certain advantages.

First method: The patient's bladder is emptied by means of a catheter, and the whole inside of the urethra smeared with a mushy solution of bismuth or barium; the latter operation being done with the aid of a slender stick of sterilised cotton. Corresponding to the internal orifice, one distinctly feels a sort of collar-like formation, and it is thus easy to be sure when the whole distance has been reached. Any smears of the contrast substance that may remain around the external orifice are then wiped off, and immediately afterwards the exposure is made in the two projections. Film with intensifying screens and sliding diaphragm (POTTER-BUCKEY) are used. While there is no difficulty in getting the ventrodorsal picture — except in cases of unusually strong prolapse, of which later — the obtaining of the side-view may sometimes be a little difficult. First, the patient is placed entirely in a lateral position, for instance on her right side. Her right leg is kept straight all the time. The left hip and knee are half flexed and then abducted so much that her left buttock can rest on a large pillow filled with sand, which is placed beneath her seat, but not so far forward as to the rima natium. In that position, she will find fairly good support for her left

heel, and can lie quiet during the exposure. The roentgen tube should be given a slight inclination, corresponding to the twisting of the patient backward. Immediately after the examination, lavage of the bladder, followed by the usual washing out with lapis. Very nice pictures can be obtained in this manner. The method has two drawbacks, however. In the first place, it is somewhat uncertain; in the second place, it can cause the patient a little discomfort. We know that the urinary canal, in contrast to the bladder, is very rich in pain- and temperature points; therefore many patients complain that the examination hurts. On the other hand, it has certain advantages. There is no flowing of superfluous contrast fluid beyond the organ under examination, and the examiner himself can escape the dose of radiation to which, by the other method, he is unavoidably exposed, and which, if he has many examinations to make, is by no means small.

Second method: With this, a constant flow of contrast fluid through the urethra is kept up during the whole time of exposure. A fluid as indifferent as possible should be used. The best is Lipiodol, or the somewhat cheaper Danish preparation »Iodumbrin», which is also an oil containing iodine, and which gives very dense shadows. Either of them may be diluted with at least equal parts of sterilised paraffin oil, and will still give excellent, sharp shadows. The oil is injected under even pressure, while the picture is taken. The advantages of the method are that it is absolutely painless as far as the patient is concerned, and that it gives good pictures. Sometimes it is impossible to keep a little of the contrast fluid from running out of the urethra, which may, of course, interfere with the interpretation of the picture. It is also difficult to keep the nozzle-end of the syringe absolutely steady during the injection; and the manipulator gets considerable light himself. To use large lead gloves for protection would make it a little difficult to carry out the whole examination properly and with due regard to asepsis.

Figs. 1—2 and 3—4 show respectively the normal urethra of a young nullipara and that, also normal, of an older multipara; both without genital affections, particularly without either prolapse or incontinence. These pictures correspond but poorly with the habitual anatomical description of the urethral canal, which usually represents the urethra as slightly S-shaped, with a slight concavity forwards, in below the symphysis, followed by a convexity farther down (*Fig. 5*). The roentgengraph shows something new; namely, an angular bend in the normal urethra, and a difference in the degree to which the portions of the canal above and below that bend are filled.

In this connexion, it may be useful to recall certain details of the structure and topography of the urethra. In 1926, Prof. GAMMELTOFT, in some introductory remarks to a lecture on the Goebel-Stoeckel oper-

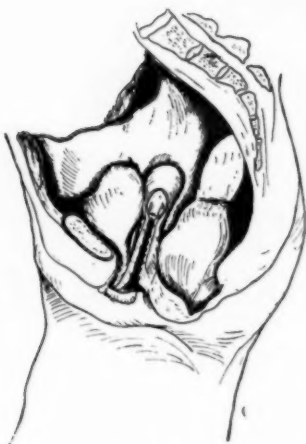


Fig. 5.

urethra (see *Figs. 6—7*). The female urethra possesses no such closing mechanism. There is no anatomically demonstrable inner sphincter. In the main, the closing of the bladder seems to take place in the urethra itself. Also the external sphincter in the female is essentially different

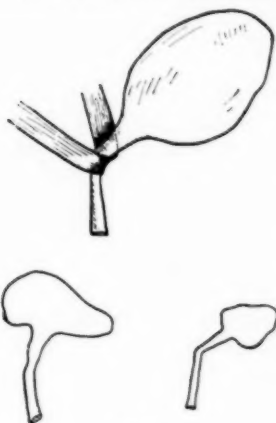


Fig. 8.

in structure from that of the male. It is not ring-shaped like the latter and is, thus, no true sphincter, but consists of some half circular fasciæ of muscle fibres, which form a loop down in front of the urethra, while at the back they lose themselves in the transversus perinaei profundus. It is these muscle bundles which are called the sphincter trigonalis. *Fig. 8* shows this disposition graphically.

The roentgenograph of the normal female urethra thus shows that the sphincter trigonalis acts less as a true sphincter than as a hypomochlion. The urethral tube hangs suspended in this loop as in a fundiform ligament, the ends of which are attached of the urogenital diaphragm¹. There is therefore

special reason to pay attention to the altered shape, or possible disappearance of this bend in cases of incontinence.

¹ WILSON speaks of streaks of muscle fibres from the back of the symphysis to this part of the urethra (cited from QUAIN's Anatomy).

But the roentgenograph of the normal urethra (Fig. 2) also shows a much greater intensity of the shadow above the bend than below; something which can only be due to the fact that, at the given moment, there is more contrast fluid in the upper portion of the canal than in the lower. This, too, is contrary to what would be expected in view of the usual anatomical description, according to which the urethra should be narrowest in the neighborhood of the external orifice. As a matter of fact, it is narrowest near the middle, whence it extends in a widening funnel-shape toward the bladder. The pictures in ventrodorsal projection show this narrowing at the middle very plainly. That it is not felt when the catheter is introduced is, of course, due to the fact that the bend is very easily straightened out. The urethral wall itself, including both the longitudinally disposed inner, and the circularly running outer layer of plain muscles, is extremely rich in elastic tissue, and the same is the case with the surrounding striated muscles. It is also well known that a normal urethra can be dilated very considerably, and will recover its tonus afterwards; but if the bend is straightened out by introducing a Pezzer's catheter *à demeure*, there is a risk that the angle may not reestablish itself, in which case incontinence will be the result.

The roentgenographs of the urethræ of the young nullipara and the old multipara show how the bend becomes less sharp with advancing age; which means, of course, that there is a certain sinking of the sphincter trigonalis together with the whole urogenital diaphragm. But the bend continues to exist, and it is reasonable to assume beforehand that this part of the urethra must play an all-important rôle, as far as the development of a relative incontinence is concerned.

With the aid of the following pictures I propose to show that something of this kind is really a fact. I first show you some urethrograms of females suffering from relative incontinence; that is, of patients suffering from the well known affection which consists in the involuntary discharge of urine in certain situations, as when attacked by coughing, sneezing, laughter, or under strong bodily exertion, such as running or mounting stairs, or when they are tired. To many such patients, their affection is, of course, a source of great misery, as it makes them to a certain extent unsociable. Others do not seem to mind it very much, unless it is a case of really considerable dribbling.

That persons with very marked prolapse, and whose urethral canal — as I shall show by means of some roentgenographs later — has undergone considerable anatomical changes, should be suffering from anomalies as regards the passing of their urine, is easily understood; but as regards those cases of incontinence where the patient neither presents any signs of, nor herself complains of prolapse, the tendency has mostly been to

ascribe the trouble to some condition of pathologically altered innervation. We all know that cases exist of young females absolutely virginal and at the same time suffering from incontinence. I leave that question aside, however, as I have not yet had occasion to urethrograph any case of the kind; but as I formerly made and published some experimental studies concerning sympathetically and autonomically innervated organs, I would like to say a few words about innervation in the female bladder and urethra. What we know about the subject is not very much, but three things may be taken for granted. In the first place the wall of the female urethra contains both plain and striated muscles, the former being the continuation of the bladder muscles, the latter contributions from the transversus perinaei profundus. In the second place we know that besides innervation from the pudendal nerve to the striated muscles and from the hypogastric plexus to the plain ones there are ganglion cells distributed in the walls of the bladder and urethra, and that those nerve cells belong to the autonomous system. In the third place we know that the closing mechanism of the bladder possesses tonicity, and that this is probably mainly due to the autonomous innervation. Inasmuch as reflex arcs are known to exist in the visceral as well as in the somatic innervation, it is therefore natural to suppose that this closing mechanism may be highly susceptible to reflectory influences, in the same way as we often see patients unable to control that mechanism against purely physical reflexes. A urethrogram of such a patient should, consequently, show a perfectly normal structural condition of the canal, with the normal bend, while yet she was, at the same time, suffering from a relative, neurogenically determined incontinence. It is possible that such cases exist; all I can say is that I have not come across any yet, among those I have had occasion to examine. The following pictures will show that in all the cases of relative incontinence there are indications of anatomical changes in the contour of the urethra.

I first show you some pictures of cases in which the patient was suffering from incontinence, but where there was *no prolapse*, but only a slight descent; though we must always bear in mind the difficulty, in the case of a multipara, to draw a sharp line between normal conditions and a slight descent of the vagina.

Fig. 9 is from a woman thirty-two years old, who suffered from incontinence, but in whom the examination showed only a very slight sinking of the anterior wall of the vagina, no greater than in many women who have never borne any children. The picture shows two features very distinctly. In the first place, the normal bend has disappeared; in the second place, the capacity of the urethra is visibly increased, especially that of the upper part, which is markedly funnel-shaped.

Figs. 10 and 11 show the urethra of a woman seventy-nine years old, who has been suffering from incontinence for so many years that, as she says herself, she cannot remember *how* long. Her physician had given her a ring to go with, and when that is properly placed she is able to keep dry. The ventrodorsal projection shows a markedly funnel-shaped formation of the upper segment of the urethra, while the side view shows that the bend, though hardly entirely normal, nevertheless exists, even after those many years. It is undoubtedly the ring that has prevented it from becoming straightened out altogether. The lie of her uterus is normal, and there is only a slight prolapse of the anterior wall of the vagina.

Figs. 12 and 13 are from a woman thirty-six years old, who has already borne eight times. Seven or eight years ago she was operated on for a prolapse of the vagina, which occurred after a child-birth. The operation has helped her well, inasmuch as she no longer has any trouble in the way of prolapse; and examination of her genital organs show only a slight falling forward of the anterior wall of the vagina, and a very small cystocele. The ventrodorsal picture shows an even more pronounced funnel-shape of the upper portion of the urethra, and probably also a certain lateral displacement of the bladder. The side view gives the anatomical explanation of her frequent incontinence; the band is straightened out, and away down are seen the outlines of the small cystocele. It is important to keep in mind this picture of the latter, so as to be able to compare it with some other, following pictures showing the further development of cystoceles.

We now come to some cases in which there is prolapse or visible descent, but where the patient was not suffering from incontinence.

Figs. 14 and 15 are from a woman thirty-four years old, with descent of the vagina, but who has never noticed any incontinence. The urethrograms thus show that, in spite of this descent of her vagina into a slack perineum, her urethra still preserves a distinct bend, which saves her from incontinence.

The importance of the bend in the urethra is seen again in another case — that of a multipara fifty-six years old, with very strong prolapse of the vagina, absolute slackness of the pelvic floor and a large rectocele, but only a very small cystocele. The prolapse has existed twenty-two years, but she has never noticed any incontinence. The roentgenographs (*Figs. 16 and 17*) show that, in spite of the conditions here described, her urethra has retained its normal shape unaltered.

We next notice the case of a woman eighty-three years old, who had for forty years been suffering from a prolapse of the uterus which caused her great discomfort until — as she refused to be operated on — she got a pessary applied, which has helped her most effectually. It

keeps her uterus well in place, and she is at least fairly freed from the incontinence, which comes on again immediately as soon as the pessary is removed. The floor of her pelvis is perfectly slack, she has a large rectocele, and her uterus can be drawn halfway outside the vagina; the cystocele, on the other hand, is small. If we look, first, at a side view taken with the pessary in place (*Fig. 18*) we notice that the normal narrowing at the middle of the urethra is absent, its caliber of the tube being almost the same all through; but there is no very marked funnel-formation of the upper part. The other side view (*Fig. 19*) — which unfortunately is lacking a little in sharpness, owing to the impossibility for the old lady to lie quite still in the unaccustomed position — shows the pessary in its place, and a urethra without any bend, but with a curious high arching upwards. The latter is undoubtedly due to the pessary; for in the next picture (*Fig. 20*), taken after the pessary had been removed and the uterus drawn forward with the aid of a ball forceps, the arch appears with its greatest convexity downwards and backwards. These pictures show how the pessary can raise the »bend-less« — or, in other words, the incontinent — urethra so high that the involuntary discharge of the bladder is prevented. That the pessary, when it lies in the best position possible, can constrict the urethra altogether, is seen from *Fig. 21*, where the injection only resulted in the filling of the small cystocele immediately below the orifice, while the rest of the canal was impassable to even a rather strong pressure of the fluid. (The fluid seen in the bladder is from another injection made shortly before, while the passage through the urethra was free.)

Before concluding my demonstration with some pictures taken from cases with very strong prolapse, large cystocele and incontinence, I wish to show you just one picture taken after the urethra of the patient had been smeared with bismuth emulsion. The case was that of a woman fifty-six years old, with some descent of the vagina, cystocele, rectocele and slight incontinence. As you see from the picture (*Fig. 22*), the bend in the urethra is absent.

It is to the injection method that one must have recourse, however, if it is a question of ascertaining roentgenographically the conditions in cases of really strong prolapse, large cystoceles and incontinence.

The following pictures are from a multipara forty-five years old, in whom there has, since her child-births, occurred a very strong prolapse also of the uterus. As she was suffering from chronic phlebitis in the legs, and operation was deemed inadvisable, and she was helped with a pessary. *Fig. 23* shows an enormous funnel-shaped dilatation of the whole urethra, all the way from the external orifice up into the bladder. Besides, the contrast fluid is seen, as a narrow stripe, making its way down into the cystocele. In the side view (*Fig. 24*) the patient's

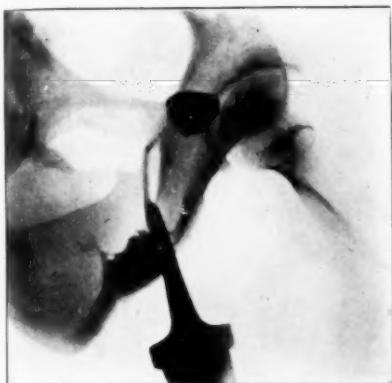


Fig. 1.

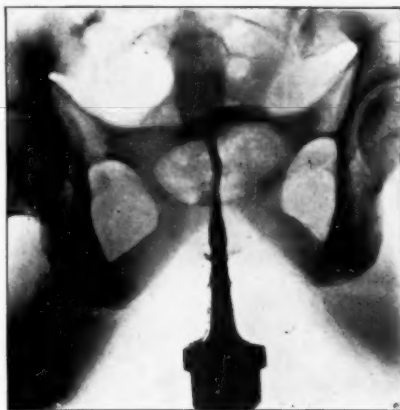


Fig. 2.

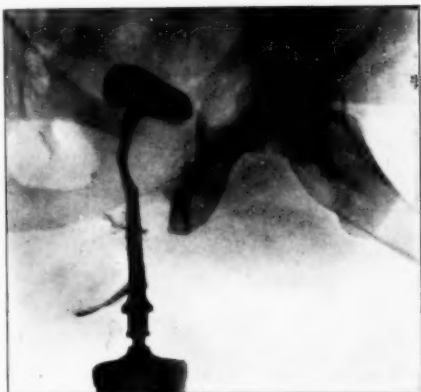


Fig. 3.

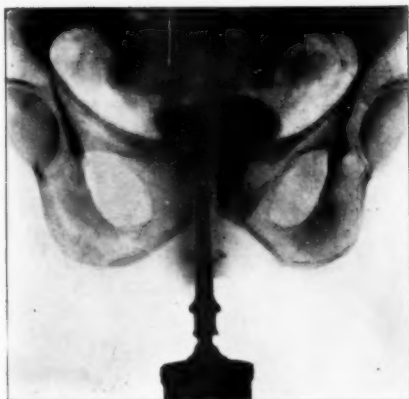


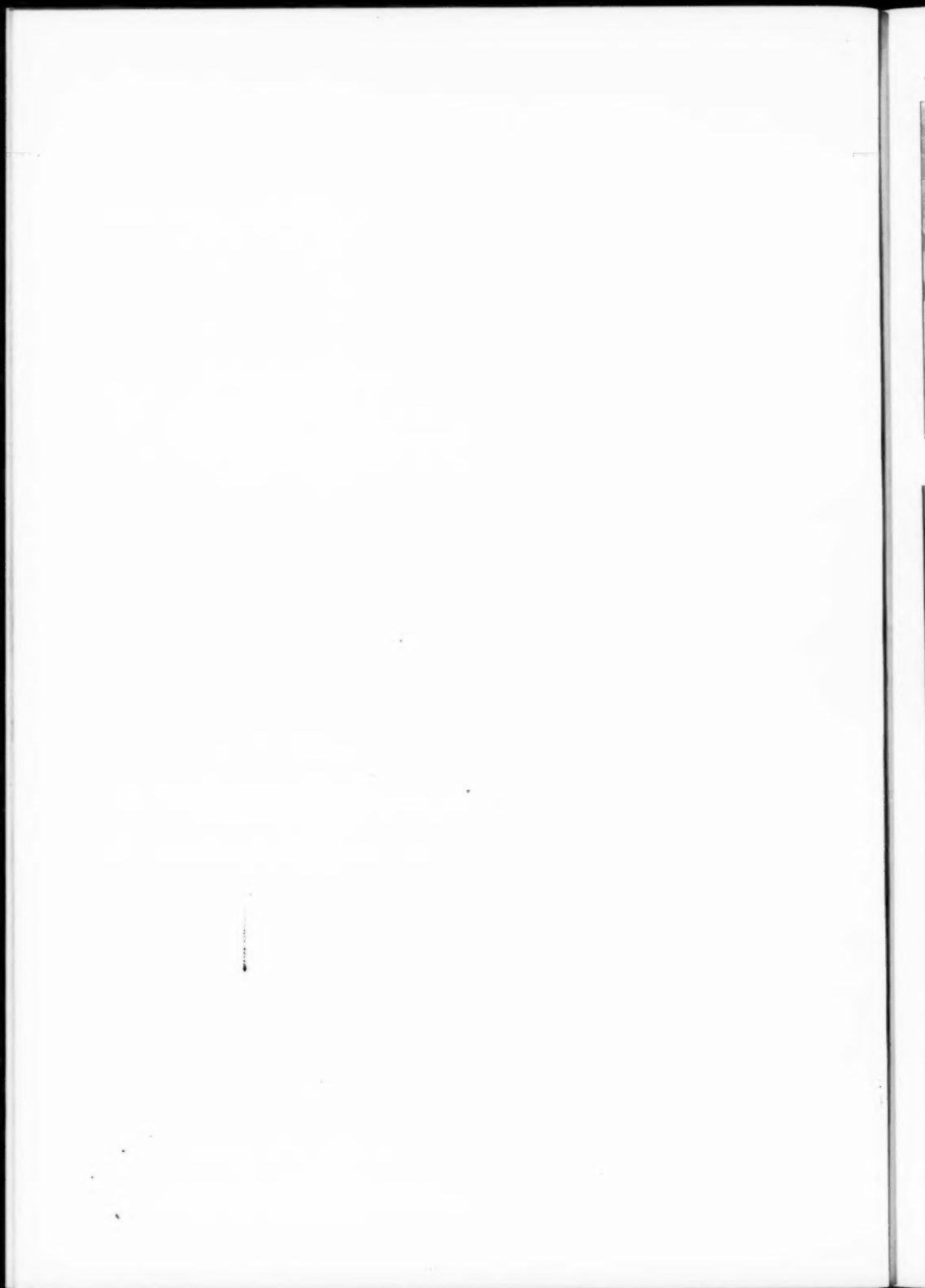
Fig. 4.



Fig. 6.



Fig. 7.



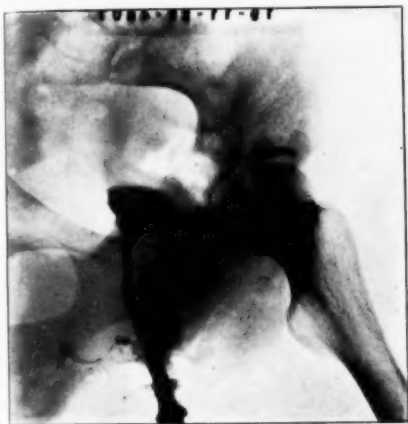


Fig. 9.

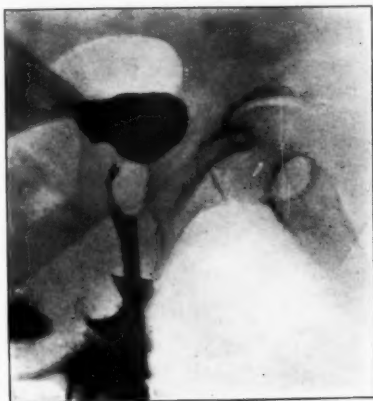


Fig. 10.



Fig. 11.

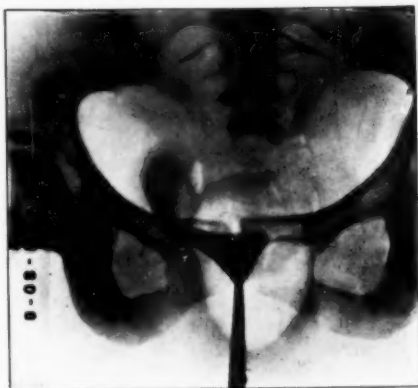


Fig. 12.



Fig. 13.

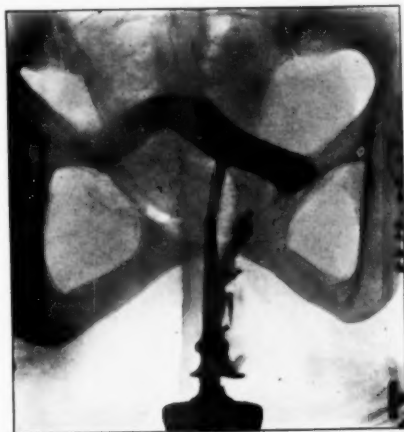


Fig. 14.

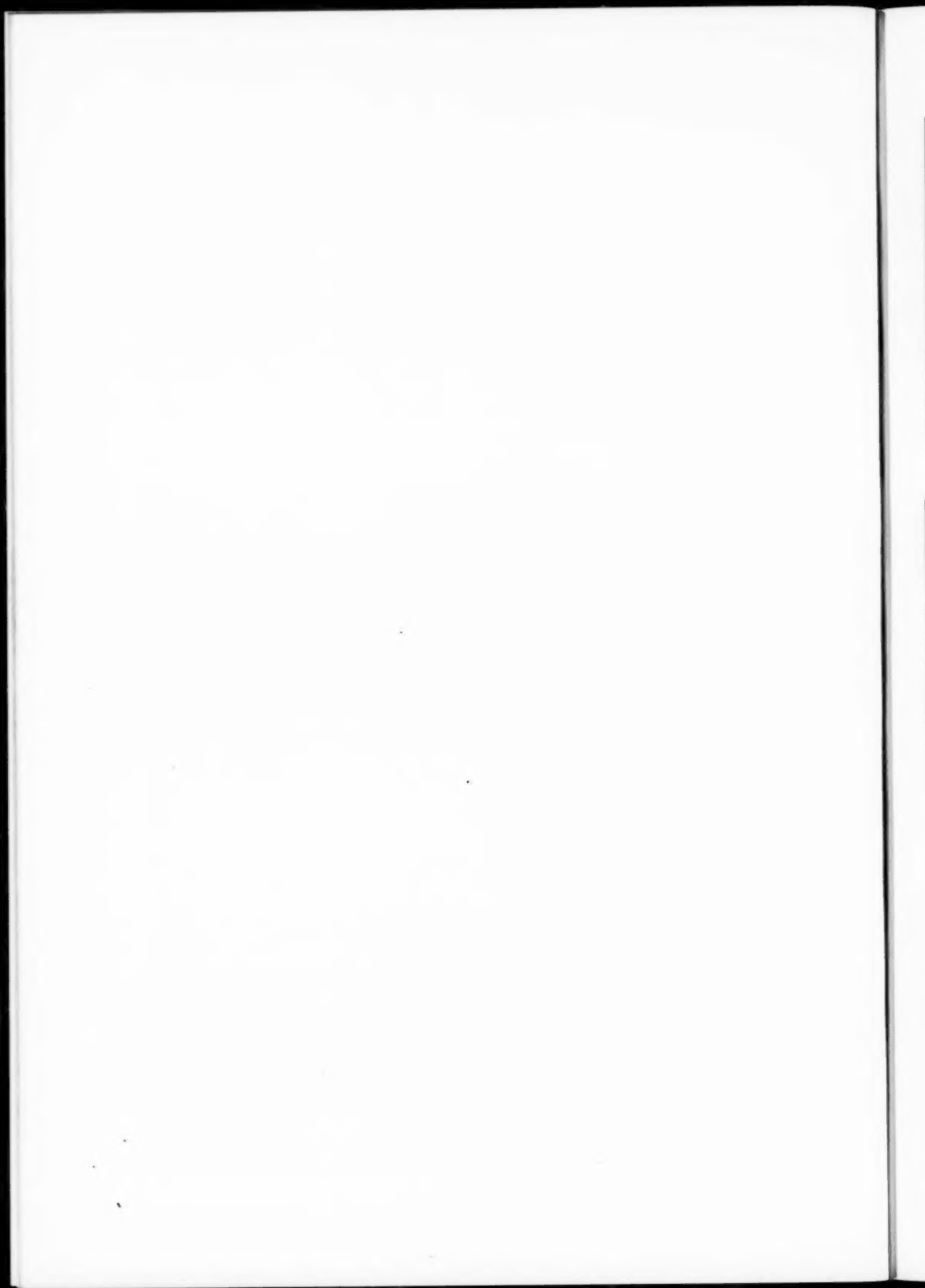




Fig. 15.



Fig. 16.



Fig. 17.



Fig. 18.



Fig. 19.



Fig. 20.



Fig. 21.



Fig. 22.



Fig. 23.



Fig. 24.



Fig. 25.

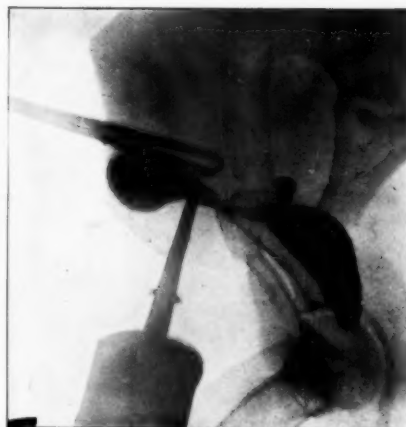
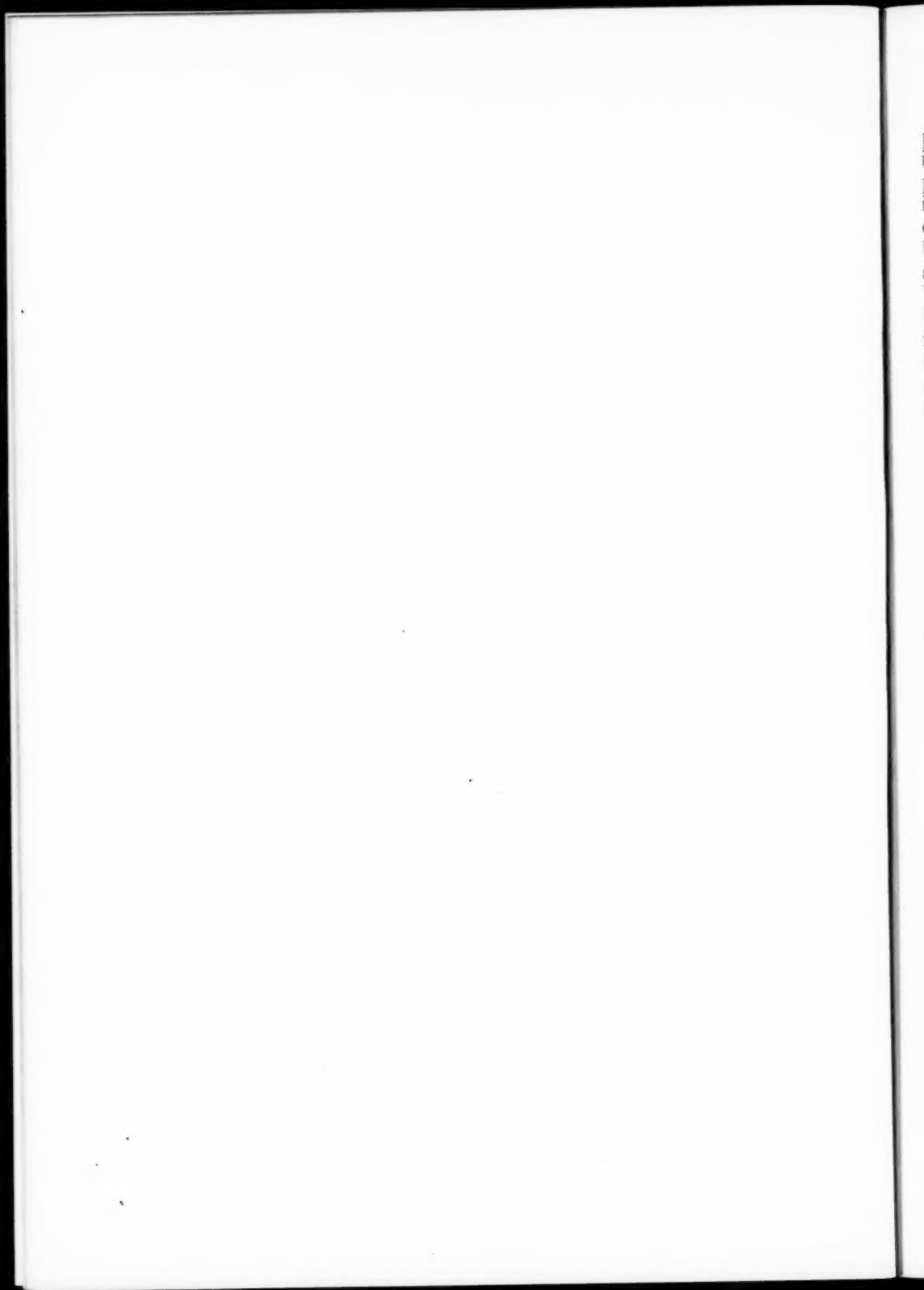


Fig. 26.



pessary is seen in place. It is seen how it arches the deformed urethra in against the back of the symphysis, thus establishing continence. The posterior wall of the urethra is sunk downward and backward, describing an arc in continuation of the cystocele, which is seen compressed by the bulb of the pessary. *Fig. 25* shows the same urethra with the pessary removed. We notice the surprising fact that the bladder, in sinking backwards, does not immediately form a large sac, but is still of rather small caliber, and only becomes dilated away outwards, in the actual cystocele. *Fig. 26*, finally, shows the condition when the uterus has been pulled downward with the aid of a forceps. The connexion between the vesica and the cystocele is probably somewhat different from what is usually imagined; namely, a long, relatively narrow canal, and not a large sac.

Fig. 27 shows, in schematical presentation, the four groups I have just demonstrated. Unfortunately, I have not yet found the fifth one — that of the large prolapses with retention; but I also expressly ask that these investigations of mine be considered as merely preliminary. It will no doubt in many ways pay to urethrograph in cases of females suffering from genital affections.



Fig. 27.

SUMMARY

While roentgenographic examination of the male urethra with the aid of contrast fluid has been systematically employed of late years, the same has not been the case as regards the female urethra. The author describes two methods, by which urethrographs of the latter may be made. The pictures shown were all taken by the lipiodol-injection method. So far, four classes of cases have been examined: 1) patients with perfectly normal and normally functioning genital organs; 2) patients with relative incontinence of urine without demonstrable prolapse, but with slight descent of the vagina; 3) patients with distinct descent and prolapse, but with the closing mechanism of the bladder functioning in a perfectly normal manner; 4) patients with marked prolapse and more or less severe troubles in the way of incontinence.

The author shows that the normal female urethra at one point has a bend, which has not hitherto been described, and that a relative incontinence of urine is closely connected with the straightening out of this bend.

ZUSAMMENFASSUNG

Während die Röntgenuntersuchung der männlichen Urethra mit Hilfe von Kontrastflüssigkeit in den letzten Jahren systematisch angewendet wurde, war dies bezüglich der weiblichen Urethra nicht der Fall. Verf. beschreibt zwei Methoden, mit welchen die Urethrographie bei der Frau gemacht werden kann. Alle hier wiedergegebenen Bilder wurden mit der Lipiodolinjektionsmethode erhalten. Bisher wurden vier Kategorien von Kranken auf diese Weise untersucht: 1.) Patientinnen mit völlig normalen und normal funktionierenden Genitalorganen, 2.) Patientinnen mit relativer Harninkontinenz ohne nachweisbaren Prolaps, aber mit leichter Senkung der Vagina, 3.) Patientinnen mit deutlicher Senkung und Prolaps, aber mit vollständig normal funktionierendem Blasenverschluss, 4.) Patientinnen mit markiertem Prolaps und mehr oder weniger ernsten Inkontinenzstörungen.

Verf. zeigt, dass die normale weibliche Urethra an einer Stelle eine Biegung aufweist, die bisher nicht beschrieben ist, und dass eine relative Harninkontinenz eng mit einem Geradewerden dieser Biegung zusammenhängt.

RÉSUMÉ

Tandis que l'examen radiologique de l'urètre masculin à l'aide d'une solution de contraste a été systématiquement effectué au cours de ces dernières années, il n'en est pas de même en ce qui concerne l'urètre de la femme. L'auteur décrit deux méthodes d'urétrographie chez la femme. Les radiogrammes ont tous été obtenus par la méthode au lipiodol. Quatre catégories de malades ont été ainsi examinées: 1) des malades dont l'appareil génital était anatomiquement et fonctionnellement normal; 2) des malades atteints d'incontinence relative, sans prolapsus démontrable, mais avec léger abaissement du vagin; 3) des malades avec abaissement et prolapsus nets, mais avec sphincter vésical fonctionnant normalement; 4) des malades avec prolapsus marqué et troubles d'incontinence plus ou moins accentués.

L'auteur montre que l'urètre féminin normal présente une courbure, non décrite jusqu'ici, et qu'une incontinence relative est intimement liée à un rétrécissement de cette courbure.



SKELETTVERÄNDERUNGEN BEI EINEM FALLE VON CHRONISCHEM EMPYEM

VON

T. Dale

(Tabulae XXIX—XXX)

Nachdem PIERRE MARIE im Jahre 1890 zum ersten Male eine allgemeine Periostitis bei chronischen Lungenleiden (Ostéoarthropathie hypertrophante pneumique) geschildert, und BAMBERGER, unabhängig von ihm ausser bei chronischen Lungenleiden auch bei Herzfehlern mit ausgesprochenen Stauungssymptomen eine allgemeine Periostitis beschrieben hatte, ist dieses interessante Leiden häufig in der Literatur erwähnt worden. Die beiden erwähnten Verfasser hatten sich nur auf ihre klinischen Beobachtungen und eine mühsame pathologisch-anatomische Kontrolle bei ihren Untersuchungen stützen können. Die röntgenologische Untersuchung des Skelettes hatte zur Folge, dass dieses Leiden, wie so viele andere, leichter nachweisbar wurde, und die meisten Mitteilungen in der Literatur sind denn auch das Resultat röntgenologischer Untersuchungen. Diese haben jedoch im grossen ganzen nur die ersten grundlegenden Beobachtungen bestätigt, sowohl in Bezug auf das Grundleiden als auch auf die eigentümlichen Skelettveränderungen. Auch meine Beobachtungen bringen nichts besonders Neues, ich finde das Leiden aber so interessant, dass neue Fälle der Erwähnung wert sein dürften. Herr Professor P. F. HOLST hat mir gütigst gestattet, über das Resultat der klinischen Untersuchung zu berichten, wofür ich ihm meinen besten Dank ausdrücke.

H. L., 31-jährige Ehefrau eines Heizers, aus Bodö in Nordland, wurde am 22. VI. 1928 in die medizinische Abteilung B des Reichshospitals aufgenommen. Anamnese: Die Familie gesund, ihr Mann und 2 Kinder (5 und 4 Jahre alt) leben und sind gesund. Die Pat. selbst war gesund, bis sie vor 5 Jahren Wochenbettfieber bekam und 3 Wochen bettlägerig war. Sie bekam damals Stechen in der linken Schulter sowie in der linken Brusthälfte und fühlte seitdem ständig Stechen und Schmerzen in der linken Seite der Brust. Vor 4 Jahren, 3 Wochen nachdem sie ihr letztes Kind geboren hatte, bekam sie eines Nachts plötzlich starke Schmerzen im *rechten Handgelenk*. Morgens fand sich eine wurstförmige Schwellung der

Finger und Verdickung des Handgelenkes. 2—3 Nächte danach wiederholte sich derselbe Vorgang an *Handgelenk und Hand* der linken Seite. Schmerzen und Schwellung in den Händen und Handgelenken hielten seitdem an. Zirka 7 Wochen nach Beginn der Schwellung in den Händen bekam sie eines Nachts plötzlich Schmerzen in *beiden Beinen*, und am folgenden Morgen waren Zehen und Füße geschwollen, und auch um das Sprunggelenk und über die Unterschenkel hinauf bestand Schwellung. Auch diese Schmerzen hielten dann an. Die Beschwerden äusserten sich in Schmerzen in den Finger- und Zehengelenken. Die Schwellung in den Fingern und Zehen haben sich in diesen 4 Jahren etwas vermindert, die Schmerzen nahmen aber stetig zu. Die Sprung- und Handgelenke scheinen ihr dicker geworden zu sein. Im Januar 1928 wurde die Pat. in das Krankenhaus in *Bodö* aufgenommen, wo man eine linksseitige Pleuritis konstatierte. In den 6 Wochen ihres Spitalsaufenthaltes hatte Pat. weder Stechen noch Husten. Sie wurde mit Thyreoideatabletten behandelt; Schmerzen und Schwellung in den Fingern und Zehen nahmen jedoch nicht ab. In den letzten 4 Jahren war sie arbeitsunfähig und lag den grössten Teil des Tages zu Bett. Der Appetit war schlecht, und die Patientin wurde mager und bleich. Seit ihrer letzten Gravidität, vor 4 Jahren, hatte sie keine Menses.

Status praesens bei der Aufnahme am 22. VI. 28: Pat. ist bleich und mager. Keine akromegalen Veränderungen im Gesicht, insbesondere ist weder Zunge noch Unterkiefer abnorm gross, und es besteht keine Diastase zwischen den Zähnen.

Pulmones: Dämpfung über der linken Rückenfläche vom Angulus bis zur Basis und in der ganzen Axillarfläche bis hinauf in die Axilla. An der oberen Grenze der gedämpften Partie abgeschwächtes Atemgeräusch und Krepitation; sonst aufgehobenes Atemgeräusch und verstärkter Stimmfremitus in der gedämpften Partie.

Leber und Milz nicht palpabel.

Obere Extremitäten: Starke Muskelatrophie in beiden Ober- und Vorderarmen. Radiusepiphyse und Ulnaepiphyse sind aufgetrieben und bedeutend verdickt. Die Finger sind wurstförmig und fast zur doppelten Dicke angeschwollen. Das distale Glied hat Kolbenform, und es besteht eine Andeutung von Uhrglasnägeln.

Untere Extremitäten: Bedeutende Muskelatrophie in den Ober- und Unterschenkeln beider Seiten. Ödem über den Sprunggelenken und Unterschenkeln bis zum Knie hinauf. Schwellung beider Kniegelenke mit deutlichem Exsudat. Die distalen Tibia- und Fibulaepiphysen sind aufgetrieben und verdickt. Schwellung und Aussehen der Zehen, wie es oben bezüglich der Finger beschrieben wurde. Aussehen und Temperatur der Haut an Händen und Füßen normal.

25. VI. 28. *W. R.* ÷. 30. VI. 28.: Die Röntgenuntersuchung, deren Resultat später genauer beschrieben werden soll, zeigte u. a. einen dichten Schatten über der unteren, linken Lungenhälfte. Es wurde keine sichere Diagnose gestellt, insofern als die Möglichkeit eines Tumors angedeutet wurde.

30. VII. 28: Auf Schmierkur mit 11 Hg-Einreibungen und JK-Medikation haben die Schmerzen in Fingern und Zehen nach Angabe der Pat. beträchtlich abgenommen. Die Schmerzen in der linken Brusthälfte unverändert.

26. IX. 28. Keine wesentliche Veränderung im Befinden. Pat. hat bei Bewegungen Schmerzen in Händen und Füßen; Stechen unter dem linken Rippenbogen. Unbedeutender Husten ohne Expektorat. Das Verhalten der Hände und Füße unverändert. Weiterhin etwas Exsudat im rechten Kniegelenk. Die Dämpfung über der linken Lunge stärker, starke Empfindlichkeit gegen Palpation unter dem linken Rippenbogen.

5. X. 28. Man hatte früher die gedämpfte Partie der linken Rückenfläche nicht punktieren wollen, weil bei der Röntgenuntersuchung vom 30. VI. 1928 ein Tumor auf der linken Seite angenommen worden war. Eine neuerliche Röntgenuntersuchung am 25. IX. 1928 erwies dass der Schatten auf der linken Seite durch ein Pleuraexsudat hervorgerufen war. Es wurde deshalb heute Punktion der linken Rückenfläche im 8. Interkostalraum vorgenommen, bei der sich ein nicht übelriechender Eiter entleerte. Aussaat in Bouillon ergab grampositive Kokken.

17. X. 1928. Pat. wurde am 7. X. 1928 auf die chirurgische Abteilung A des Reichshospitals überführt. Bei Punktion der linken Rückenseite wurde heute 1,025 ccm dünnflüssigen Eiters entleert.

20. X. 1928. Resectio costae IX et pleurotomia. Stark verdickte Pleura. Es wurden zirka 1 $\frac{1}{2}$ Liter dünnflüssigen, nicht-stinkenden Eiters entleert. Drainage.

28. XI. 28. Die Röntgenuntersuchung zeigt, dass der Schatten über der linken Lunge nahezu verschwunden ist. Keine Schmerzen in den Extremitäten bei aktiven oder passiven Bewegungen. Keine Einschränkung der Beweglichkeit. Die Schwellung an Fingern, Handgelenken und Sprunggelenken ist bedeutend geringer als bei der Aufnahme.

15. XII. 28. Pat. wird auf eigenen Wunsch entlassen. Sie befindet sich gut. Aus der Operationswunde, die mit frischen Granulationen bedeckt ist, spärliche Sekretion.

Röntgenuntersuchung: 26. VI. 28. *Thorax.* Dichter diffuser Schatten über der unteren Hälfte der linken Lunge, vorne bis zur 4. Rippe hinauf. Die Grenze nach oben ist etwas ungleichmässig, scharf gegen das nach oben davon liegende normale Lungengewebe markiert. Keine sichtbare periostitische Verdickung der Klavikula.

Kranium. Normale Dicke des Schädeldaches. Sella turcica von normaler Grösse; keine Vergrösserung der Mandibula.

Humerus. (Siehe Fig. 1). Auf beiden Seiten symmetrische periostitische Verdickung des distalen Endes der Diaphyse, sowohl an der lateralen als an der medialen Seite und dorsal. Auf der Medialseite erstreckt sich die Periostitis von einer Stelle etwas oberhalb des medialen Epikondylus ca. 8 cm aufwärts auf den Humerusschaft; maximale Breite der Periostitis 2 mm. Auf der lateralen Seite reicht die Periostitis von medialem Epikondylus ca. 7 cm aufwärts auf den Humerusschaft, maximale Breite 3 mm. Zwischen der normalen, dichten Kortikalis und der weniger dichten periostitischen Auflagerung besteht eine deutliche Grenze. Auf der Dorsalseite des Humerus reicht die Periostitis von den Epikondylen ca. 7 cm auf die Diaphyse hinauf, maximale Breite ca. 2 mm.

Antebrachium: (siehe Fig. 2 a). *Radius:* Unregelmässige Konturen, distal zunehmende, am ausgesprochensten auf der Ulnarseite vorhandene periostitische Verdickung längs der ganzen Radiusdiaphyse, aber deutlich zylindrisch verlaufender runder Radius. Die Periostitis hat hauptsächlich die Form einer Verdickung der Kortikalis ohne deutliche Abgrenzung

gegen den normalen Knochen. Das distale Ende des Radius ist etwas aufgetrieben, und auf der lateralen Seite sieht man auf einem ca. $2\frac{1}{2}$ cm grossen Gebiet symmetrisch auf beiden Seiten eine eigentümlich aufgerauhte Proliferation, die eine Mischung von Periostitis und destruktiven Veränderungen zu sein scheint.

Ulna: Sie ist im distalen Drittel der Diaphyse gleichfalls zylindrisch verdickt — eine Kortikalisverdickung ohne deutliche Abgrenzung gegen normalen Knochen. — Das distale Ende mit dem Processus styloideus ist nicht verdickt.

Hand: (siehe Fig. 3 a). Die *Handwurzelknochen* zeigen normale Verhältnisse. Die 4 ulnaren *Mittelhandknochen* und die entsprechenden *Grundphalangen* zeigen eine mässige Verdickung, an den Mittelhandknochen als Kortikalishyperplasie, an den Grundphalangen mehr als knöcherne Hyperplasie mit gleichmässiger Verdickung der Diaphysen. Die mittleren Phalangen an den 4 ulnaren Fingern sind gleichfalls etwas breiter als normal. An den *Endphalangen* sämtlicher Finger sieht man ganz kleine, fächerförmig ausgebreitete Prominenzen längs des distalen Randes, derart dass diese Endglieder ein eigentümliches, aufgerauhtes und verdicktes Aussehen bekommen. Gleichmässige, wurstförmige Verdickung der Weichteile sämtlicher Finger.

Femur: (siehe Fig. 4). Gleichmässige periostitische Verdickung rund um die ganze Femurdiaphyse von den Epikondylen bis zur Trochanterregion. Die von der Kortikalis deutlich abgegrenzte periostitische Auflagerung hat ihre grösste Dicke (ca. 5 mm) in der Mitte und nimmt nach oben und unten gleichmässig ab. Die Epiphysen sind frei.

Patella: Periostitische Verdickung der Vorderfläche, maximale Dicke der Periostitis ca. 4 mm.

Tibia: (siehe Fig. 5). Zylindrische, gleichmässige Periostitis ähnlich wie am Femur, vom Kondylus bis zu den Malleolen hinab, deutlich von der Kortikalis abgegrenzt. Maximale Breite der Auflagerung in der Mitte der Diaphyse ca. 5 mm. Die Epiphysen sind frei.

Die *Fibula:* (siehe Fig. 5) hat eine unregelmässige, schmale periostitische Verdickung an den mittleren $\frac{2}{3}$ der Diaphyse.

Fuss: (siehe Fig. 6 a). Die *Fusswurzelknochen* sind frei. Die *Mittelfussknochen* und *Zehenphalangen* zeigen keine Verdickung. Die *Endphalangen* der Zehen weisen längs des distalen Randes eine ähnliche, unregelmässige Aufrauung auf, wie sie bei den Fingern beschrieben ist. An allen Zehen wurstförmige Weichteilsschwellung.

Alle beschriebenen Skelettveränderungen sind an sämtlichen Knochen streng symmetrisch ausgebreitet. Nirgends Zeichen von Gelenkaffektionen.

Nachuntersuchung: Durch das freundliche Entgegenkommen des Chefarztes Friis, Krankenhaus Bodö, hatte ich Gelegenheit ca. $1\frac{1}{2}$ Jahre

nach der beschriebenen Röntgenuntersuchung eine Kontrolluntersuchung der Patientin vorzunehmen. Gleichzeitig machte die Patientin selbst auf meine Anfrage folgende Mitteilung über ihren Zustand:

»Die Arme und Beine sind jetzt ganz gut, ebenso dünn wie in früheren Zeiten, und auch die Brust scheint mir in Ordnung zu sein. Ab und zu fühle ich Stechen in der linken Seite der Brust, wenn ich tief atme. Ich bin dick und fett geworden und arbeite den ganzen Tag. Leider werde ich ein Kind bekommen (gravid im 2. Monate), so dass ich befürchte, dass sich dasselbe wiederholen wird, weil ich mich jetzt nicht ganz wohl fühle.»

Röntgenuntersuchung 12. XII. 29: An *Humerus, Femur, Tibia* und *Fibula* keine merkbare Verringerung der Periostitis, wie auch deren Ausbreitung unverändert ist.

Lungen: Etwas herabgesetzte Zwerchfellbewegungen auf der linken Seite, Verschleierung über dem 1. Sinus costodiaphragmaticus. Sonst sind beide Lungen ganz hell.

Radius: (siehe Fig. 2 b). Das distale Ende der Radiusdiaphyse ist deutlich dünner geworden, indem die Kontur ein gleichmässiges, normales Aussehen bekommen hat, und die Kortikalisbreite jetzt normal ist. Die bei der vorigen Röntgenuntersuchung beschriebene Aufrauung des lateralen Radiusrandes gerade proximal vom Handgelenk ist jetzt verschwunden, und man sieht hier eine gleichmässig normale Kontur. Auch die *Ulnadiaphyse* ist bedeutend dünner geworden, so dass sie nun im distalen Drittel ihre normale Breite hat.

Hand: (siehe Fig. 3 b). Der Umfang der *Mittelhandknochen* und Phalangen an den 4 ulnaren Fingern, die bei der vorigen Untersuchung verdickt waren, hat abgenommen, so dass das Handskelett ein normales Aussehen hat.

Die Aufrauung des distalen Randes der Endphalangen ist verschwunden. Der Rand ist gleichmässig, und auch die Breite ist geringer als bei der vorigen Untersuchung. Die Weichteilskonturen zeigen, dass die Finger normale Dicke bekommen haben.

Fuss: (siehe Fig. 6 b). Auch hier ist der distale Rand der Endphalangen verändert, indem die Kontur gleichmässiger geworden ist; auch die Breite der Phalangen ist nunmehr geringer, besonders an der 1. Zehe. Im Vergleich zum Röntgenbilde eines normalen Fusses ist der Rand jedoch noch immer etwas aufgeraut. Die Weichteilsschwellung der Zehen ist jetzt verschwunden.

Hier liegt also ein langdauerndes, chronisches Empyem vor, das vermutlich im Anschluss an ein 5 Jahre vor der Aufnahme ins Reichshospital aufgetretenes Kindbettfieber entstanden war. Seit dieser Zeit fühlte Pat. nämlich ständig Stechen und Schmerzen in der linken Seite des Thorax.

FRAENKEL, der an 7 Fällen mit allgemeiner Periostitis sehr genaue Untersuchungen (Röntgenuntersuchung und Sektion) ausgeführt hat, erwähnt, dass das Grundleiden in 1 Fall erst 7 Wochen, bevor die Periostitis bei der Sektion nachgewiesen wurde, Symptome gegeben hatte. Er fand sehr dünne periostitische Auflagerungen an Femurdiaphyse und Radius sowie Trommelschlegelfinger und meint, dass dieser Fall das frühest nachgewiesene Stadium von allgemeiner Periostitis repräsentiert. — Bei unserem Fall tritt 1 Jahr nach dem vermutlichen Beginn des Grundleidens im Anschluss an die zweite Geburt im Laufe einer Nacht etappenweise, von starken Schmerzen begleitet, die plötzliche Schwellung von Händen und Füßen auf. NÖLKE erzählt von einer im Anschluss an Gravidität aufgetretenen allgemeinen Periostitis bei einer Frau, die vor 3 Jahren durch Röntgenbehandlung von einem Mediastinaltumor befreit worden war. NÖLKE ist der Ansicht, dass Toxinwirkung infolge der Gravidität und Stauung durch den Tumor (der jedoch in den vorhergehenden 3 Jahren keine Symptome gegeben hatte) Ursache der Periostitis waren.

LOCKE spricht sich dahin aus, dass die Periostitis bei akuten Exacerbationen des Grundleidens zunehme. Auch BAMBERGER behauptet, dass die Periostitis und Trommelschlegelfinger ziemlich akut auftreten können.

Bei meiner Patientin ist also, wie gesagt, das akute Auftreten der Weichteilgeschwulst und der Schmerzen sehr ausgesprochen; wie rasch die Periostitis auftrat, kann man nicht wissen, es liegt aber Grund zur Annahme vor, dass sie sich im nahen Anschluss an die Weichteilgeschwulst der Hände und Füße entwickelt hatte. Die Schmerzen waren in Händen und Füßen gleich stark, am ausgesprochensten beim Gehen und bei Bewegungen, was mit BAMBERGERS Beobachtungen übereinstimmt. Er sagt auch, dass die Schmerzen nach längerem Bestehen des Grundleidens abnehmen. Im vorliegenden Falle hielten sich die Schmerzen 4 Jahre lang unverändert.

Die Röntgenuntersuchung am 26. VI. 28 zeigte das typische Bild einer allgemeinen, ossifizierenden Periostitis mit kleineren Abweichungen, auf die ich später zurückkommen werde. In der linken Pleura ein grosses Exsudat. FRAENKEL und SCHMIDT erwähnen, dass die periostitische Verdickung mitten auf der Diaphyse am stärksten ist. Dies ist auch hier bei Femur, Tibia und Fibula der Fall. An Humerus, Ulna und Radius ist die Periostitis am distalen Ende der Diaphyse am ausgesprochensten. Eigentümlich ist die an der lateralen Seite des distalen Radiusendes beobachtete Konturaufrauung, die am ehesten einem destruktiven Prozess gleicht. CURSCHMANN beschreibt 4 Fälle mit regressiven Veränderungen im distalen Radius- und Ulnaende bei Akromegalie. Bei allgemeiner ossifizierender Periostitis konnte ich das Vor-

kommen derartiger Veränderungen in der Literatur nicht erwähnt finden.

Was die Metakarpalknochen und die basalen Phalangen betrifft, so bestand eine sichere Vergrößerung des Breitendurchmessers; bei den Mittelhandknochen eine Verdickung der Kortikalis, bei den Phalangen aber eine reine knöcherne Hyperplasie, ohne Grenze zwischen altem und neugebildetem Knochen. Reine knöcherne Hyperplasie der Finger und Zehen hat auch HOLTUSEN bei einem 18 Jahre alten Jüngling mit chronischem Empyem von 8-jähriger Dauer beschrieben. Er behauptet ebenso wie HEISSEN, dass die knöcherne Hyperplasie für den wachsenden Organismus spezifisch ist. Auch RENANDER beschreibt knöcherne Hypertrophie von Hand- und Fuss skelett neben allgemeiner Periostitis bei einem Mann mit *Cutis verticis gyrata*.

Von grossem Interesse ist das Aussehen der Endphalangen an Fingern und Zehen, mit rosettenähnlichen kleinen Proliferationen längs dem distalen Rande. Dies stimmt ganz mit dem überein, was LOCKE in den 5 von ihm untersuchten Fällen mit allgemeiner Periostitis und Trommelschlegelfingern gefunden hat; auf seinen Röntgenbildern ist es indes nicht sichtbar. FRAENKEL behauptet, dass man bei Trommelschlegelfingern niemals knöcherne Veränderungen der Endphalangen finde. Fehlen von knöchernen Veränderungen an Trommelschlegelfingern konstatierten LITTEN und SENATOR bei Patienten mit Herzleiden und Stauung, ebenso PUSCHIN und SIELMANN bei Patienten mit Bronchiektasien, Trommelschlegelfingern und allgemeiner Periostitis. Bei Vorhandensein von Trommelschlegelfingern wies BAMBERGER Hypertrophie der Endphalangen nach, und LIPPMANN endlich, eine Aufrauung und teilweise Resorption der Endphalangen im Falle eines 18-jährigen Mannes mit angeborener Pulmonalstenose. Bei meiner Patientin lagen eigentlich keine Trommelschlegelfinger vor. Ich möchte sie lieber »wurstförmige Finger« nennen, mit gleichmässiger Verdickung der ganzen Finger und ebenso der Zehen.

Wie aus der Krankengeschichte ersichtlich ist, fand sich bei der Aufnahme in beiden Kniegelenken Exsudat, das nach einigen Wochen verschwand, schon bevor die Patientin wegen ihres Empyems operiert worden war. Bei der Röntgenuntersuchung zeigten sich keine sichtbaren Gelenkveränderungen. PIERRE-MARIE sowie LOCKE fanden bei der allgemeinen ossifizierenden Periostitis Gelenkveränderungen. Nach LOCKE wären sie für die Krankheit pathognomonisch. Sie beginnen periartikulär, dann kommt es zu Usur von Knorpel und Knochen und oft zu Ankylose. SCHMIDT und FRAENKEL dagegen bestreiten das Vorkommen von Gelenkveränderungen bei allgemeiner Periostitis. Bei meiner Patientin, deren Krankheit wenigstens 4 Jahre gedauert hatte, liegt ausser

dem vorübergehenden Exsudat in den Kniegelenken nichts vor, was auf eine »Arthropathie« deuten würde.

Nachuntersuchung. Sowohl in SCHINZ' wie in H. MEYERS Lehrbuch ist angegeben, dass die Periostitis abnimmt, wenn das Grundleiden ausgeht. SIELMANN untersuchte einen Patienten mit fistulösem Empyem und allgemeiner Periostitis 5 Monate nach der Heilung des Empyems und fand eine Zunahme der Periostitis. LOCKE, der seine Fälle mehrere Jahre lang verfolgte, fand mitunter Rückgang der Periostitis, wenn das Grundleiden heilt, mitunter Stillstand. In seinen Arbeiten finden sich keine Röntgenbilder, die dies zeigen würden.

Als das Pleuraexsudat im vorliegenden Falle röntgenologisch erkannt, und die Patientin operiert worden war, trat ziemlich rasch eine Besserung ein, indem die Schmerzen in Armen und Beinen bei der Entlassung aus dem Krankenhause vollständig verschwunden waren, wie auch die Schwellung der Finger und Zehen bedeutend abgenommen hatte. Röntgenologisch fanden sich bei der Entlassung keine Skelettveränderungen.

Ein Jahr nach der Entlassung ist sowohl subjektiv als auch objektiv eine bedeutende Besserung der Krankheit eingetreten. Am bemerkenswertesten sind die röntgenologischen Veränderungen des distalen Radiusendes und des distalen Randes der Endphalangen. Dass durch die Heilung des Grundleidens ein Rückgang der Skelettveränderungen nahe zum Normalen eintritt, dokumentiert sich in diesem Falle deutlich. Auch der Allgemeinzustand ist bedeutend gebessert. Charakteristischerweise fürchtet Pat. nun, dass die kommende Geburt ihren Zustand wieder verschlechtern wird. Eine neuerliche Röntgenuntersuchung unmittelbar vor und nach dem Partus wird hoffentlich entscheiden können, ob ihre Furcht begründet ist.

Zum Schluss einige Worte über die *Ätiologie*. Man mag wohl in Übereinstimmung mit der schon von BAMBERGER vertretenen Ansicht eine Toxinwirkung des Empyems als beitragende Ursache für die Skelettveränderungen annehmen, sicher spielen aber auch andere Momente eine Rolle. Der enge Zusammenhang der Gravidität und Geburt mit der akuten Weichteilsschwellung, die Amenorrhöe, die destruktiven Veränderungen im distalen Radiusende und endlich die Proliferation an den Endphalangen der Finger und Zehen scheinen mir in die Richtung einer Kombination von toxischer Wirkung und endokriner Dysfunktion zu deuten.

L. FIRGAU berichtet über einen Fall von asymmetrischer Periostitis bei einem chronischen Lungenleiden, wo gleichzeitig Skelettveränderungen vorlagen, wie man sie bei Akromegalie findet, ohne dass eine Veränderung der Sella turcica nachweisbar ist. Derselbe Verfasser erwähnt auch, dass



Fig. 1.



Fig. 2 a.



Fig. 2 b.



Fig. 3 a.



Fig. 3 b.

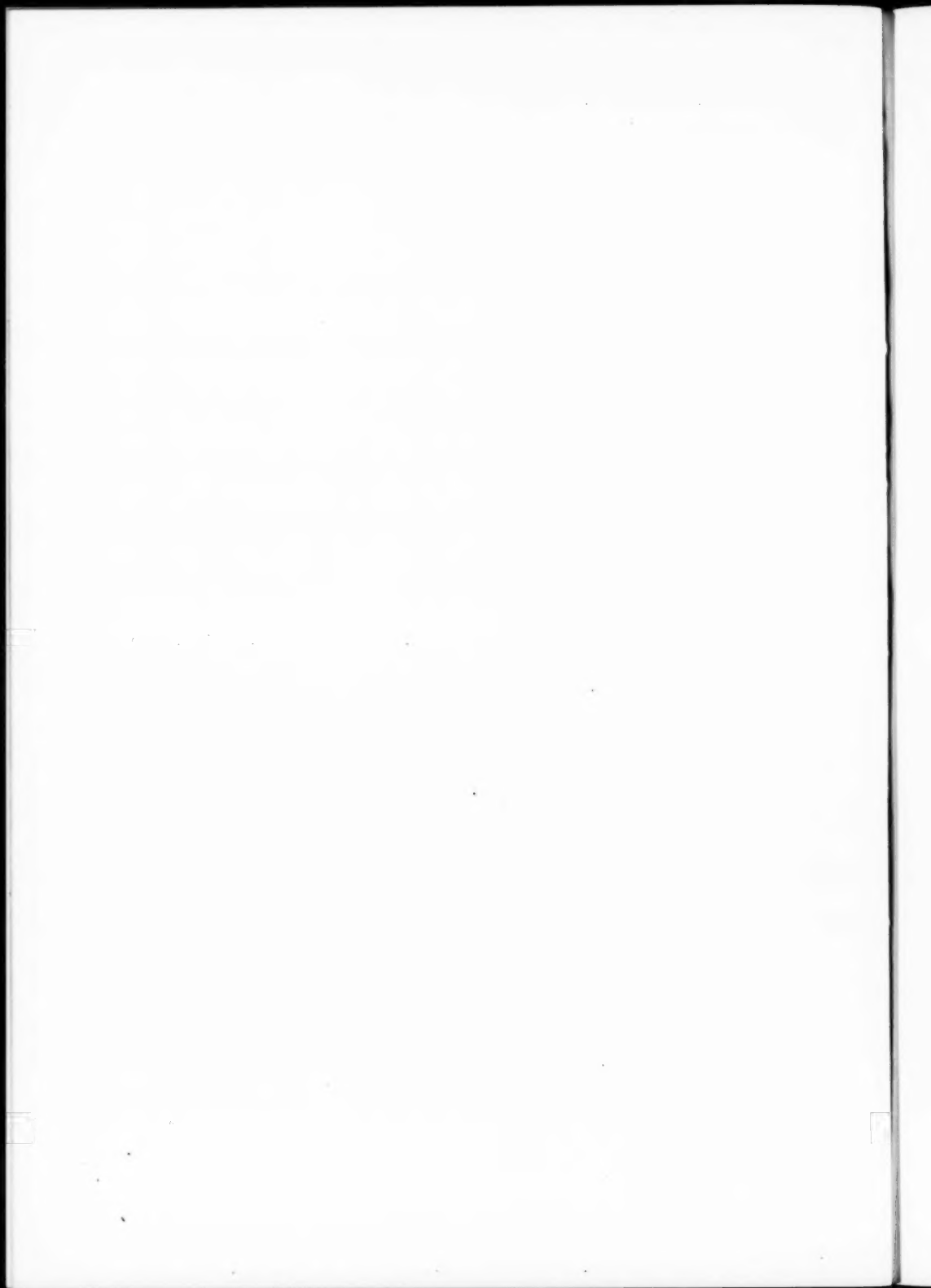




Fig. 4.



Fig. 5.



Fig. 6 a.



Fig. 6 b.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100

tu

RECKLINGHAUSEN eine Kombination von ossifizierender Periostitis und Akromegalie beschrieben hat.

In der letzten Zeit habe ich in ganzen 7 Patienten mit chronischen Lungenleiden und Trommelschlegelfingern untersucht und bei 4 von ihnen mehr oder weniger ausgebreitete Periostitis gefunden. Die Beobachtungszeit ist betreffs dieser Patienten aber so kurz, dass ich derzeit nicht näher auf sie eingehen will.

Herrn Chefarzt S. A. HEYERDAHL gestatte ich mir, meinen ergebensten Dank für die wertvolle Hilfe auszusprechen, die er mir bei der Untersuchung der beschriebenen Fälle zuteil werden liess.

ZUSAMMENFASSUNG

Verf. beschreibt einen Fall von chronischem Empyem mit einer akut aufgetretenen, schmerzhaften Schwellung der Hände und Füße. Die 4 Jahre nach Beginn der Symptome vorgenommene Röntgenuntersuchung zeigte eine allgemeine ossifizierende Periostitis der langen Röhrenknochen, einen destruktiven Prozess am distalen Radiusende und leichte, knöcherne Hyperplasie der Grund- und Mittelphalangen an den 4 ulnaren Fingern. Längs dem distalen Rande der Endphalangen der Finger und Zehen rosettenähnliche, kleine Proliferationen. Nach Operation und Heilung des Empyems rasche Abnahme von Schwellung und Schmerzen in Händen und Füßen. Die ca. 1 Jahr nach der Operation vorgenommene Röntgenuntersuchung zeigte keine Veränderung der Periostitis an den langen Röhrenknochen. Die Destruktion des Radius, die knöcherne Hyperplasie der Grund- und Mittelphalangen der Finger und die Proliferationen an den Endphalangen der Finger und Zehen waren zurückgegangen, so dass die Röntgenbilder dieser Skeletteile jetzt normales Aussehen zeigten.

SUMMARY

The author describes a case of chronic empyema, with acute, painful swelling of the hands and feet accompanying the pregnancy of the patient. A roentgen examination made four years after the last named symptoms first manifested themselves showed general ossifying periostitis of the long tubular bones, a destructive process in the distal end of the radius, and slight osseous hyperplasia of the first and second phalanges of the four ulnar fingers. Along the distal edge of the terminal phalanges of the fingers and toes were small rosette-shaped proliferations. After the patient had undergone an operation, and had been cured of her empyema, the swelling and pains in her hands and feet rapidly disappeared. Roentgen examination about one year after the operation showed no change in the periostitis of the long tubular bones. The destruction of the radius, the osseous hyperplasia of the proximal and middle phalanges of the fingers and the proliferations on the terminal phalanges of the fingers and toes had ceased and disappeared, so that the roentgen pictures of these skeletal parts now presented a normal appearance.

RÉSUMÉ

L'auteur communique un cas d'empyème chronique coïncidant avec une tuméfaction aiguë et douloureuse des mains et des pieds, à l'occasion d'une gros-

sesse. L'examen radiologique pratiqué 4 ans avant l'apparition de cette tuméfaction avait décelé une périostite ossifiante des os longs, avec processus destructif de l'extrémité distale du radius et légère hyperplasie ossifiante des phalanges et phalangines de l'annulaire. Le long du bord distal des phalangettes des doigts et des orteils, légère prolifération en forme de rosette. Après opération et guérison de l'empyème, on constate une rétrocession rapide de la tuméfaction et des douleurs des mains et des pieds. L'examen radiologique pratiqué un an environ après l'opération indique qu'il n'y a pas de modification dans la périostite des os longs. La destruction du radius, l'hyperplasie osseuse des phalanges et des phalangines des doigts, ainsi que la prolifération de la phalangette des doigts et des orteils avaient rétrocedé, en sorte que l'aspect radiologique de ces parties du squelette était normal.

LITERATURVERZEICHNIS

- BAMBERGER, E.: »Über Knochenveränderungen bei chronischen Lungen- und Herzkrankheiten.« Ztschr. f. klin. Med., Bd. XVIII, S. 193.
- CURSCHMANN, H.: »Über regressive Knochenveränderungen bei Akromegalie.« Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen, Bd. 9, S. 83.
- FIRGAU, L.: »Zur Kenntnis der Osteoarthropathie hypertrophische pneumique mit besonderer Berücksichtigung eines Falles.« Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen, Bd. XXX, S. 506.
- FRAENKEL, E.: »Über allgemeine Periostitis hyperplastica, Osteoarthropathie hypertrophische pneumique.« Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen, Bd. XXV, S. 401.
- HOLTHUSEN: »Über einige Besonderheiten der Osteoarthropathie (Periostitis hyperplastica) bei Heranwachsenden.« Beitr. z. pathol. Anat. u. z. allgem. Pathol., S. 318.
- HEISSEN, F.: »Zur Kenntnis der allgemeinen Periostitis hyperplastica des Kindesalters.« Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen, Bd. XXVIII, S. 239.
- LIPPMANN, A.: »Über einen interessanten Röntgenbefund bei Trommelschlägelfingern.« Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen, Bd. XX, S. 402.
- LITTEN: Demonstration in der Berliner medizinischen Gesellschaft (24. II. 1897). Berliner klinische Wochenschrift Nr. 11, S. 235.
- LOCKE, E. A.: »Secondary hypertrophic osteoarthropathy and its relation to simple club fingers.« The archives of internal medicine, Bd. XV, S. 653.
- MEYER, H.: »Röntgendiagnostik in der Chirurgie und ihren Grenzgebieten.« (1927.) S. 76.
- NÖLKE: »Mediastinaltumor und generalisierte Periostitis.« Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen, Bd. XXXV, S. 1274.
- PUSCHIN, B. E.: »Periostitis hyperplastica generalisata.« Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen, Bd. XXXV, S. 540.
- RENANDER, A.: »Skelettveränderungen bei einem Fall von Cutis verticis gyrata.« Acta Radiologica, Vol. IX, S. 399.
- SCHINZ, H. R.: »Lehrbuch der Röntgendiagnostik.« (1928), S. 63.
- SIELMANN: »Periostitis sämtlicher Extremitätenknochen bei Empyem nach Schussverletzung.« Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen, Bd. XXV, S. 21.

